

Untersuchungen am cis-Tropondiepoxid

Darstellung von Aminocycloheptiten und Zugang zu polyfunktionellen Tropanen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Clemens Kaiser
aus Kenzingen

1979

Untersuchungen am cis-Tropondiepoxid

Darstellung von Aminocycloheptiten und Zugang zu polyfunktionellen Tropanen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Clemens Kaiser
aus Kenzingen

1979

Dekan:

Prof. Dr. H. Rimpler

Leiter der Arbeit:

Prof. Dr. H. Prinzbach

Referent:

Prof. Dr. H. Prinzbach

Korreferent:

Dozent Dr. W. Eberbach

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses: 19. Juli 1979



Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Prinzbach
gilt mein besonderer Dank für das stete Interesse
und die Anregungen bei der Fertigstellung dieser
Arbeit.

Herrn Professor Dr. H. Fritz von der Ciba-Geigy-AG,
Basel, danke ich herzlich für die Aufnahme der ^{13}C -
und zahlreicher 360 MHz- ^1H -NMR-Spektren und deren
Diskussionen.

Ferner gilt mein Dank allen Kollegen, die mir durch
Diskussionen und Anregungen bei der Anfertigung
dieser Arbeit geholfen haben.

IV. 12.

ALGERIEN 1884

1. Algerien 1884 (1. Algerien 1884)

2. Algerien 1884 (2. Algerien 1884)

3. Algerien 1884 (3. Algerien 1884)

4. Algerien 1884 (4. Algerien 1884)

5. Algerien 1884 (5. Algerien 1884)

Meiner Frau ANGELIKA

6. Algerien 1884 (6. Algerien 1884)

Meinen Eltern

7. Algerien 1884 (7. Algerien 1884)

8. Algerien 1884 (8. Algerien 1884)

9. Algerien 1884

10. Algerien 1884 (10. Algerien 1884)

11. Algerien 1884 (11. Algerien 1884)

12. Algerien 1884 (12. Algerien 1884)

13. Algerien 1884 (13. Algerien 1884)

14. Algerien 1884 (14. Algerien 1884)

15. Algerien 1884 (15. Algerien 1884)

16. Algerien 1884

17. Algerien 1884 (17. Algerien 1884)

18. Algerien 1884 (18. Algerien 1884)

19. Algerien 1884 (19. Algerien 1884)

20. Algerien 1884 (20. Algerien 1884)

21. Algerien 1884 (21. Algerien 1884)

22. Algerien 1884



Digitized by the Internet Archive
in 2026

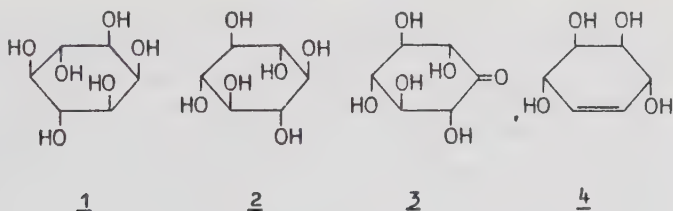
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. ALLGEMEINER TEIL	10
2.A. Untersuchungen über das Reaktionsverhalten des cis-Tropondiepxids (<u>32</u>)	10
2.A.1. Reduktion der Carbonylfunktion in <u>32</u>	10
2.A.2. Hydroxilierung der Alkohole <u>36</u> und <u>37</u>	17
2.A.3. Versuche zur Klärung der Stereochemie der Acetate <u>50b</u> und <u>53b</u>	24
2.A.4. Versuch zur Synthese eines Heptahydroxi- cycloheptan-Derivats	31
2.A.5. Zusammenfassung und Ausblick	36
2.B. Darstellung von Aminocycloheptiten und deren Vorstufen	37
2.B.1. Hydrazinolyse von <u>36</u>	38
2.B.2. Konformation von Siebenringen	44
2.B.3. Azidolyse von <u>36</u>	46
2.B.4. Umsetzungen des symmetrischen Diazids <u>85b</u>	51
2.B.5. Umsetzungen des unsymmetrischen Diazids <u>86b</u>	71
2.B.6. Synthese Mono-N-substituierter Cycloheptan- polyole	82
2.B.7. Versuche zur Synthese anderer als 1,2- bzw. 1,4-Di-N-substituierter Cycloheptan-Derivate	87
2.C. Synthese des 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Systems	91
2.C.1. Darstellung des Ketals <u>153</u>	94
2.C.2. Überbrückung von <u>153</u> zum 8-Azabicyclo-[3.2.1]- octan-System	95

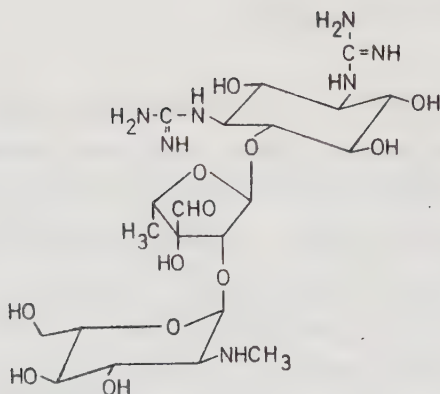
	Seite
2.C.3. Zusammenfassung und Ausblick	100
2.D. Synthese des 8-Thiabicyclo[3.2.1]octan- Systems	101
3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	103
4. EXPERIMENTELLER TEIL	105
5. ANHANG	155
5.1. Versuche zur Oxidation von α,α -Dioxa- β - thia- (162) und β -Oxa- α,α -dithia-tris- σ - homobenzol (163)	156
5.2. Versuche zur Darstellung von α,α -Dioxa- β - aza- (170) und β -Oxa- α,α -diaz-tris- σ - homobenzol (171)	165
5.3. Untersuchungen über nucleophile Substitu- tionen am cis-Trithia-tris- σ -homobenzol (cis-Benzoltrisulfid) (185)	175
5.4. Experimenteller Teil	178
6. LITERATURVERZEICHNIS	195
7. Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit her- gestellten Verbindungen (Faltblätter)	212

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Substanzklasse der "Cyclite"¹⁾ (fünf- und sechsgliedrige ali-cyclische Polyalkohole) wird seit langem unter präparativen, stereo-chemischen, biochemischen und biologischen Gesichtspunkten unter-sucht. Inositderivate (Inosite = Cyclohexan-hexole) sind in der Natur weitverbreitet und spielen eine wichtige Rolle im tierischen Stoffwechsel^{2, 3)}. Als willkürlich ausgewählte Beispiele seien myo-Inosit (1), scyllo-Inosit (2), myo-Inosose (3) und der Kondurit A (4) erwähnt, welche - zum Teil mit Phosphorsäure verestert oder als Methylether - natürlich vorkommen.

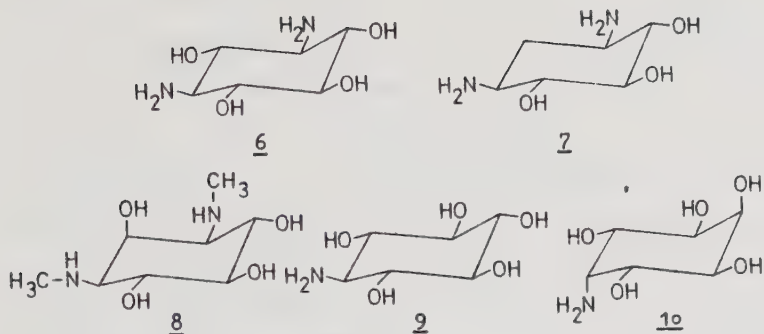


1944 isolierten WAKSMAN und Mitarbeiter⁴⁾ aus einer Kultur von "Streptomyces griseus" das Aminoglykosid "Streptomycin" (5)⁵⁾, welches als Antibiotikum gegen gramnegative Bakterien große Bedeutung erlangte, da die bis dahin bekannten Sulfonamide sowie das Penicillin G hauptsächlich gegenüber grampositiven Bakterien aktiv waren. Ein entscheidender therapeutischer Fortschritt war zudem seine Wirksamkeit gegen Tuberkelbakterien.

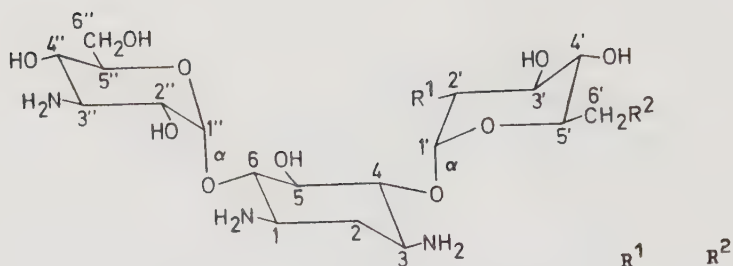


5

In der Folgezeit wurde eine Reihe weiterer Aminoglykosid-Antibiotika aus den Stoffwechselprodukten gewisser Pilzstämme isoliert^{6, 7)}, von denen hier stellvertretend die Neomycine A, B und C^{5, 8)}, die Kanamycine A, B und C⁹⁾ sowie die Paromomycine I und II¹⁰⁾ genannt seien. Diese Antibiotika enthalten als Bausteine Aminderivate von Inositen, die "Aminocyclite", welche darin glykosidisch an ein oder mehrere Zuckermoleküle gebunden sind. Streptomycin liefert bei der Verseifung¹¹⁾ als Aglykon Streptamin (6)^{12 - 19)}, dessen Struktur sich als 1,3-Diamino-1,3-didesoxi-scylo-inosit erwies. Die drei anderen genannten Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika enthalten 2-Desoxistreptamin (7)^{20 - 23)} als Aminocyclitbaustein. Neben weiteren Diaminocycliten, von denen noch das aus Actinospectacin²⁴⁾ gewonnene Actinamin (8)^{14, 16, 25 - 29)} aufgeführt sei, kommen in dieser Klasse von Antibiotika auch Monoaminocyclite als Aglykone vor. So wurden aus Bluensomycin³⁰⁾ das Bluensamin (9)^{31 - 33)} und aus Hygromycin³⁴⁾ das neo-Inosamin-2 (10)³⁵⁾ isoliert.



Neben der Totalsynthese dieser Antibiotika^{36, 37)} (z.B. von Streptomycin 1974 von UMEZAWA und Mitarbeitern³⁶⁾) besitzt die gezielte chemische oder biochemische Modifikation der Aminoglykosid-Antibiotika eine besondere Bedeutung, da hierdurch typische Resistenzmechanismen der Bakterien umgangen werden^{38, 39)}. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer Beeinflussung der bakteriellen Proteinsynthese^{6, 40)}. Das Antibiotikum wird irreversibel an die ribosomale 30 S-Untereinheit gebunden und verursacht dort eine Konformationsänderung. Dadurch wird die Anlagerung nachfolgender Aminoacyl-t-RNA an die Akzeptorstelle inhibiert und damit eine Verlängerung bereits initiiertter Peptidketten unterbrochen. In den letzten Jahren wurden bezüglich der wichtigen Frage der Beziehung zwischen chemischer Struktur und antibakterieller Aktivität der Aminoglykosid-Antibiotika zahlreiche Untersuchungen angestellt^{41 - 44)}. Der Stand der Struktur-Aktivitätsbeziehungen sei am Beispiel der Kanamycine (11) gezeigt⁴⁵⁾:



1. Nur ein Enantiomer von 11 ist biologisch aktiv.
2. Der Aminocyclitbaustein (hier: 2-Desoxistreptamin (7)) ist mit beiden Zuckerresten α -glykosidisch verknüpft; das entsprechende β, β -Glykosid zeigt keine antibakterielle Aktivität.
3. Bestimmte Amino- und Hydroxylgruppen sind für die antibiotische Wirksamkeit essentiell (1-Amino-, 2'- oder 6'-Amino-, 6"-Hydroxylgruppe), andere nicht unbedingt notwendig (3'- und 4'-Hydroxylgruppe). So ist 3'-Desoxi-Kanamycin A⁴⁶⁾ ebenso aktiv als Antibiotikum wie das Kanamycin A selbst, darüber hinaus aber auch wirksam gegen den R-Faktor⁴⁷⁾ besitzende *Escherichia coli* und resistente *Pseudomonas*, während das 3'-O-Methyl-Derivat nahezu inaktiv ist⁴⁸⁾. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß - obwohl die 3'-OH-Funktion keine wichtige Rolle im Mechanismus der antibakteriellen Aktion spielt - ihre Maskierung eine Bindung des Antibiotikums mit dem bakteriellen Ribosom behindern kann.

Bei der systematischen chemischen oder biochemischen Modifikation von Aminoglykosid-Antibiotika wurden sowohl die Zuckerbausteine als auch das jeweilige Aglykon variiert. Des Umfangs dieser Arbeiten wegen sei hier nur auf neuere Übersichtsartikel und dort zitierte Literatur verwiesen^{38, 39, 42, 45, 49 - 54}).

Um insbesondere Aufschluß über die Beziehung zwischen einer Strukturveränderung im Aminocyclitbaustein und der Aktivität des entsprechenden Antibiotikums zu erhalten, sind drei verschiedene Methoden der Modifizierung möglich, welche auch alle erfolgreich angewandt wurden:

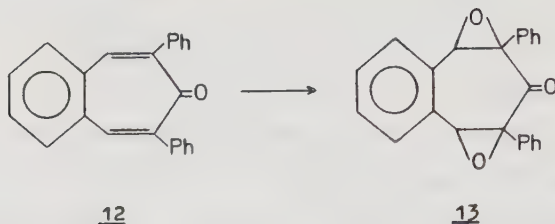
- a) Austausch des Aminocyclitbausteins in einem Antibiotikum auf biochemischem Weg^{42, 55, 56}).
- b) Chemische Synthese modifizierter Aminoglykosid-Antibiotika, ausgehend von einem Aminocyclit bekannter Struktur⁵⁷).
- c) Chemische Modifizierung des Aminocyclitbausteins in einem natürlich vorkommenden Antibiotikum^{43, 44}).

Nach der letztgenannten Methode modifizierten T. SUAMI und Mitarbeiter den Aminocyclitbaustein 2-Desoxistreptamin (7) in dem natürlich vorkommenden Antibiotikum Neamin.

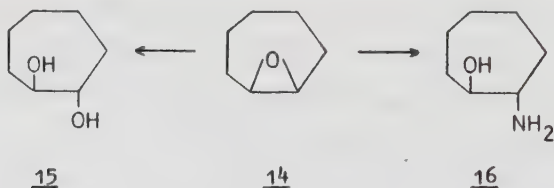
Alle genannten Untersuchungen bezüglich der Aminocyclitbausteine in Aminoglykosid-Antibiotika beschränkten sich auf Amino-Inosiderivate, setzen also den Cyclohexanring als unbedingt notwendig voraus. Über die Klasse der Polyhydroxycycloheptane ist allgemein recht wenig bekannt, in biochemische und biologische Untersuchungen wurden sie unseres Wissens bisher nicht einbezogen.

Bereits 1921 stellten WEITZ und SCHEFFER⁵⁸) durch alkalische Oxidation des 4,5-Benzotroponderivates 12 mittels Wasserstoffperoxid ein Benzotropondiepoxyd 13 dar, welches bedingt als Polyhydroxi-

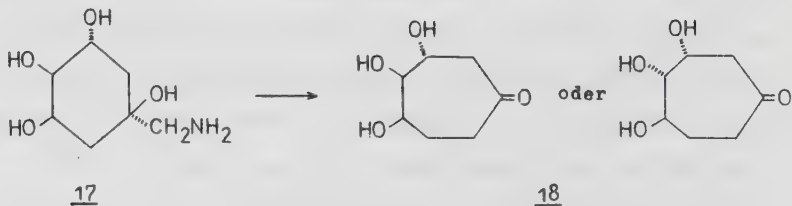
cycloheptanderivat angesehen werden kann; über die Stereochemie von 13 war keine Aussage möglich.



Durch Hydrolyse des Cycloheptenepoxids 14 mit verdünnter Salzsäure gelangten GODCHOT und MOUSSERON⁵⁹⁾ zu dem trans-Cycloheptandiol 15, durch Aminolyse zum trans-Monoaminocycloheptanol 16⁶⁰⁾.

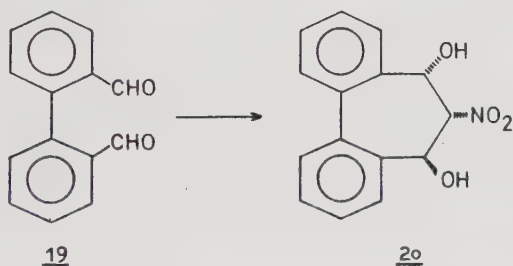


GREWE⁶¹⁾ synthetisierte aus dem Cyclohexanderivat 17 durch Tchoubar-Ringerweiterung⁶²⁾ ein Trihydroxycycloheptanon 18 unbekannter Stereochemie, welches man nach POSTERNAK¹⁾ als "Cyclose" bezeichnen kann.

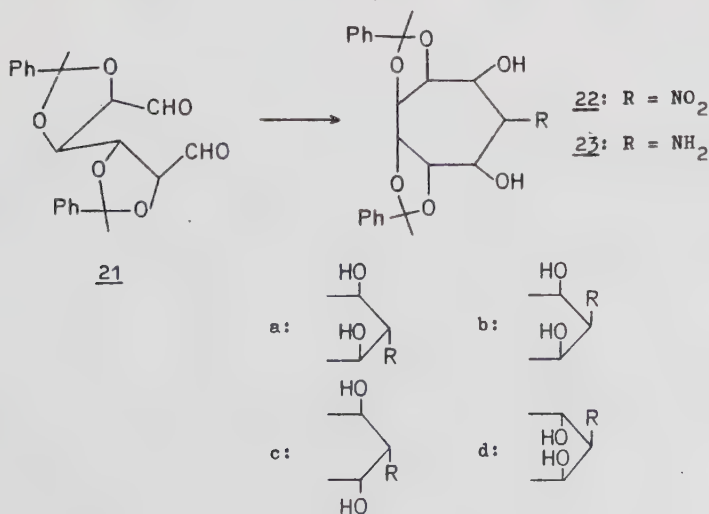


LICHTENTHALER nützte das "Prinzip der starren Gruppen" (Baker-Prinzip⁶³⁾), um aus dem Dialdehyd 19 durch Nitromethanycyclisie-

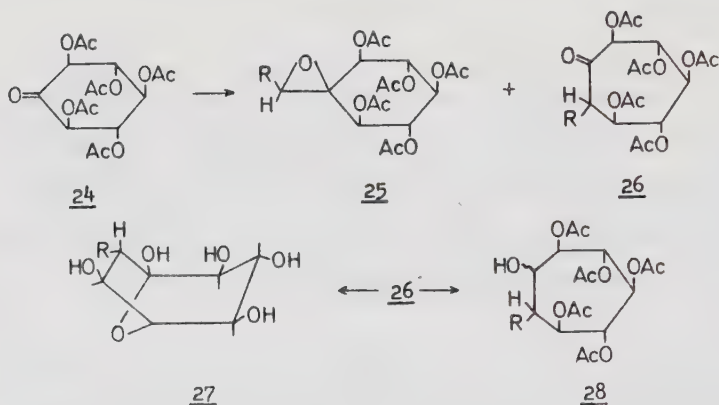
ung^{64, 65)} ein 2-Nitro-4,5;6,7-dibenzocycloheptadien-1,3-diol 20 zu synthetisieren⁶⁶⁾, welchem er nach den ¹H-NMR-Daten unter Zuhilfenahme der Karplus-Beziehung⁶⁷⁾ die angegebene Struktur 20 zuordnete.



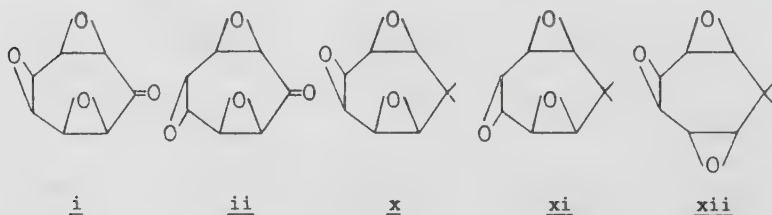
1971 stellten I. DYONG und R. BONN^{68, 69)} aus 2,3;4,5-Di-O-benzyliden-L-manno-hexodialdose 21 - ebenfalls durch Nitromethan-cyclisierung - ein Gemisch der vier isomeren Nitro-cycloheptanderivate 22 a-d dar, welche mit Raney-Nickel zu den entsprechenden 1-Amino-1-desoxy-cycloheptiten 23 a-d reduziert wurden.



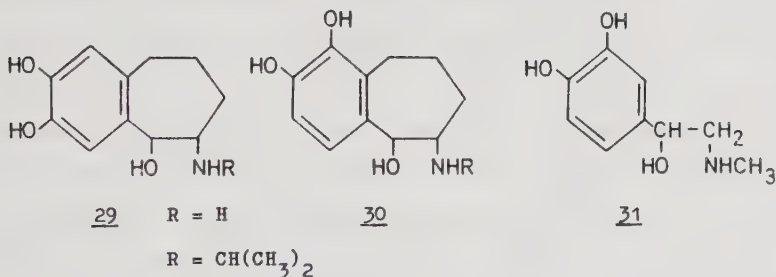
Unter dem Gesichtspunkt der Chemie der Cyclitole beschäftigten sich POSTERNAK und Mitarbeiter⁷⁰⁾ mit Polyhydroxycycloheptan-Derivaten. Sie erhielten bei der Umsetzung von Penta-O-acetyl-myo-Inosose-2 (24) mit höheren Diazoalkanen $R-CH-N_2$ ($R = CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7$) neben den Spiro-Epoxiden 25 durch Ringexpansion die Penta-acetoxi-C-alkyl-cycloheptanone 26 (30 - 40%). Diese gehen bei der Verseifung in die cyclischen Halbacetale 27 über; durch katalytische Hydrierung von 26 erhält man die Hexahydroxi-cycloheptan-derivate 28, wobei die Orientierung der freien Hydroxylgruppe nicht aufgeklärt wurde.



Mit den inzwischen in unserem Arbeitskreis von W. SEPPELT und CH. RÜCKER dargestellten Tropon- (i und ii)⁷³⁾ bzw. Tropiliden-trioxiden (x, xi und xii)⁷⁴⁾ existieren direkte Vorstufen für eine Reihe von Polyhydroxycycloheptan-Derivaten.

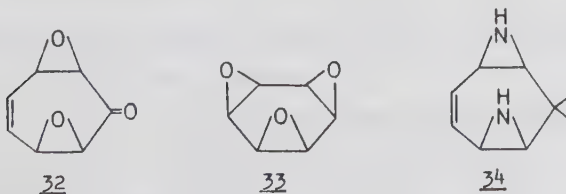


Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die essentielle Konformation Adrenalin-verwandter Catecholamine synthetisierten ITOH und Mitarbeiter⁷²⁾ die Aminocycloheptenol-Derivate 30, nachdem zuvor KHANNA et al.⁷¹⁾ die isomeren Verbindungen 29 dargestellt hatten. Zum Vergleich sei auch die Struktur von Adrenalin 31 aufgeführt.



Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

- 1) Untersuchungen über das Reaktionsverhalten des cis-Tropon-diepoxids 32 unter dem Gesichtspunkt der Darstellung von Polyhydroxycycloheptan-Derivaten definierter Stereochemie.
- 2) Synthese von Homologen der Antibiotikabausteine Streptamin (6) oder 2-Desoxistreptamin (7) in Anlehnung an frühere Untersuchungen in unserem Arbeitskreis, welche - ausgehend vom cis-Benzotrioxid 33 - in guten Ausbeuten zu diesen Aminocyclitbausteinen geführt hatten^{19, 23, 75)}.
- 3) Versuch der Synthese eines bisher unbekannten Diaza-bishomocycloheptatriens 34.



2. ALLGEMEINER TEIL

Mit dem in unserem Arbeitskreis von W. SEPPELT⁷⁶⁾ dargestellten [1 α ,3 α ,5 α ,8 α]-4,9-Dioxabicyclo[6.1.0]non-6-en-2-on 32 (symm. cis-Tropondiepoxid) stand ein gut zugängliches Ausgangsprodukt zur Verfügung. Es ist in einem Reaktionsschritt aus 2,4,6-Cycloheptatrienon 35 (Tropon) durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen zugänglich^{76, 77)}.



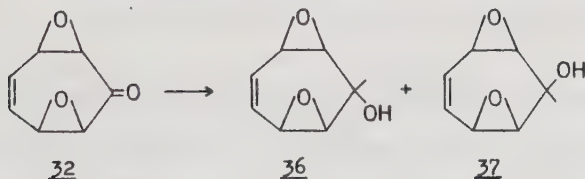
32 kann bereits bedingt als Polyhydroxycycloheptan-Derivat aufgefaßt werden. Mit den beiden cis-ständigen Oxiranringen sowie der olefinischen Doppelbindung bietet 32 gute Voraussetzungen für die Einführung weiterer Substituenten in den Cycloheptanring, sei es durch Funktionalisierung der Doppelbindung oder durch nucleophile Substitution der Epoxidringe mit O-, N- oder S-haltigen Nucleophilen. Um eine Beteiligung der Carbonylgruppe an den Umsetzungen zu vermeiden, wurde diese zuvor reduziert.

2.A. Untersuchungen über das Reaktionsverhalten des Tropondiepoxids 32

2.A.1. Reduktion der Carbonylfunktion in 32

Die Umsetzung des Diepoxi-ketons 32 mit Natriumborhydrid in Ethanol

bei 0°C führt zu einem Gemisch der Alkohole 36 und 37 im Verhältnis 95 : 5. Von diesen wurde 36 bereits früher charakterisiert, ebenso das entsprechende Acetat und Tosylat⁷⁶⁾.



Durch Variation des Lösungsmittels unter Beibehaltung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel kann das Verhältnis von 36 zu 37 zugunsten des endo-Alkohols 37 verschoben werden. In Isopropylalkohol steigt der Anteil von 37 auf ca. 15%, in t-Butylalkohol auf ca. 20%. Wählt man wasserfreies Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und setzt überschüssiges Cyclohexanol zu, so isoliert man nach Trennung mittels präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel 41% 37 neben 57% 36. Aus Essigester erhält man 37 in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 96°C.

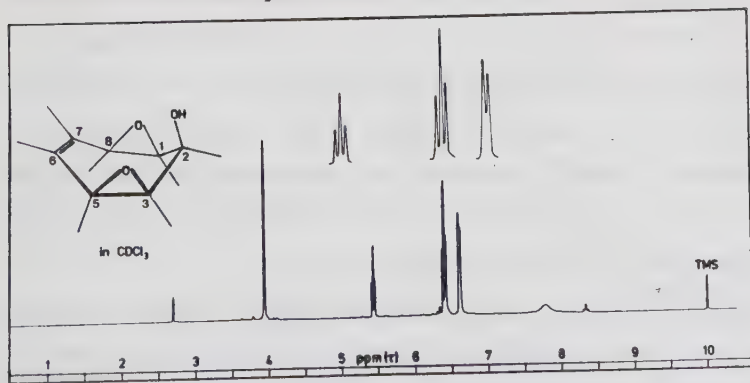


Abb. 1: 180 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 37

$\tau = 3.94$	br.s	6,7-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 4 \text{ Hz}$
5.42	t	2-H	
6.40	dd	1,3-H	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4 \text{ Hz}$
6.60	br.d	5,8-H	
7.78	br.	OH	$J_{5,6} = J_{7,8} < 1 \text{ Hz}$

Die Kopplungskonstanten in dem von den Protonen 5-, 6-, 7- und 8-H gebildeten AA'XX'-Spektrum sind klein, deshalb erscheint für 6,7-H lediglich ein breites Singulett und für 5,8-H ein breites Dublett. Das Signal des OH-Protons ist breit infolge Austauschs.

Die Lösungsmittelabhängigkeit der Stereoselektivität der Reduktion von 32 mit Natriumborhydrid erklären wir uns durch die Beteiligung unterschiedlicher aktiver Spezies in Ethanol einerseits und in den verzweigten Alkoholen andererseits, sowie eventuell durch veränderte Solvation von 32 in den verschiedenen Lösungsmitteln. NaBH_4 reagiert mit den niederen geradkettigen Alkoholen wie Methanol und (in geringerem Maße) Ethanol unter Bildung von Trialkoxiborhydriden, welche einen größeren Raumbedarf besitzen als das BH_4^- -Ion selbst⁷⁸⁾. Die Protonen 1-H und 3-H sollten die Carbonylfunktion in 32 gegenüber dem Angriff eines größeren Teilchens von der "Unterseite" des Moleküls zu einem gewissen Maß abschirmen, was die Überwiegende Bildung von 36 bei der Reduktion in Ethanol erklären könnte.

Die verzweigt-kettigen Alkohole sind stabil gegenüber NaBH_4 , und in diesen Lösungsmitteln sollte die Stereoselektivität der Reduktion wegen des Vorliegens der kleineren aktiven Spezies BH_4^- weniger ausgeprägt sein⁷⁹⁾. Experimentell wird diese Vorstellung durch die Zunahme des Anteils von 37 von 5% in Ethanol auf 15% bzw. 20% in Isopropyl- bzw. t-Butyl-alkohol gestützt.

Jüngere Untersuchungen von WIGFIELD und GOWLAND⁸⁰⁾ über die Reduktion von Ketonen mit NaBH_4 in Isopropylalkohol führten zu dem Ergebnis, daß im ersten Schritt aus je einem Molekül Keton und Reduktionsmittel unter Beteiligung des Lösungsmittels ein Molekül neuer Alkohol und ein Monoalkoxiborhydrid gebildet werden, welches gegenüber einer Disproportionierung stabil ist. Diese Spezies re-

duziert ein weiteres Molekül Keton, usw.. So sollten nur 25% des Ketons von NaBH_4 selbst, die restlichen 75% von intermediär auftretenden Alkoxiborhydriden reduziert werden. Möglicherweise liegt der Anteil des von NaBH_4 selbst reduzierten Ketons bei Anwesenheit von Cyclohexylalkohol anstelle von Isopropanol höher und führt deshalb zu einer weiteren Zunahme des Anteils von 37.

Die Reduktion von 32 unter Verwendung sterisch gehinderter komplexer Hydride, insbesondere von sog. "Selectriden"^{® 81)} wurde bisher nicht untersucht.

2.A.1.1. Chemisches Verhalten von 37

Wir konnten unter verschiedenen Bedingungen feststellen, daß sich 37 deutlich anders verhält als der 2α -Alkohol 36. In kristallinem Zustand ist letzteres gut haltbar, während bei 37 allmählich eine Gelbfärbung und Verklebung der Kristalle auftritt. 36 ist leicht nach bekannten Methoden in das Acetat bzw. Tosylat überführbar, während die Darstellung eines Tosylats von 37 bisher nicht gelang und die Überführung in das entsprechende Acetat von erheblichen Nebenreaktionen (Schwarzfärbung der Reaktionslösung, geringe Ausbeute) begleitet wird.

Als weniger basisches und damit stabiles Derivat von 37 wurde deshalb das Phenylurethan 38 dargestellt. Aus Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 158°C . 38 wurde durch Elementaranalyse, Infrarot- und ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 2) sowie ^{13}C -NMR-Spektrum charakterisiert.

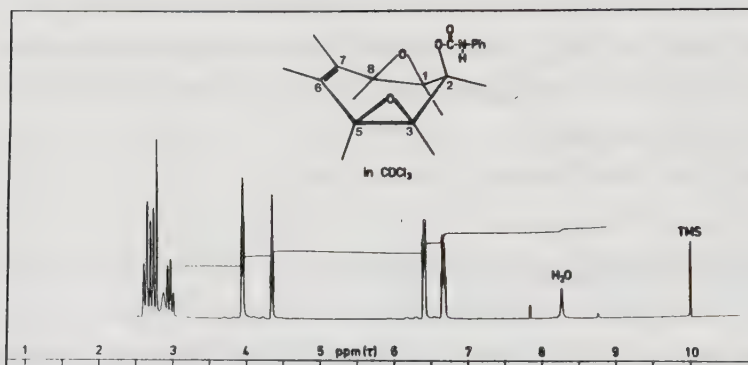
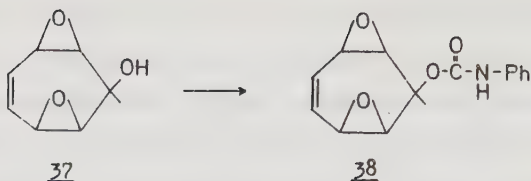


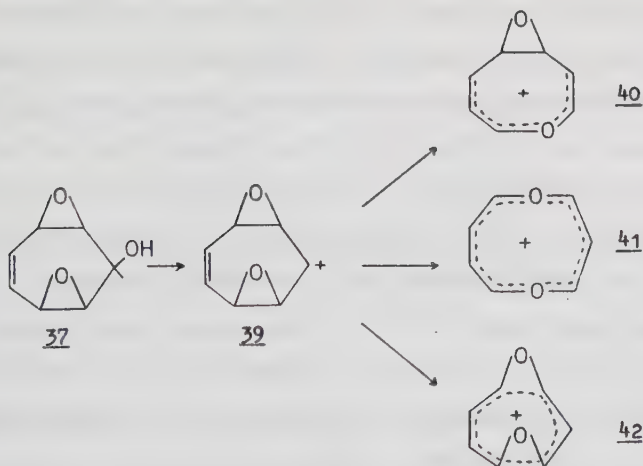
Abb. 2: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 38

$\tau = 2.57 - 3.02$	m	Phenyl-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$
3.93	AA'XX'	6,7-H	
4.34	t	2-H	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4 \text{ Hz}$
6.40	dd	1,3-H	
6.67	AA'XX'	5,8-H	
8.26	br.s	NH	

2.A.1.2. 37 als potentieller Vorläufer für ein Dioxa-bishomotropylumion?

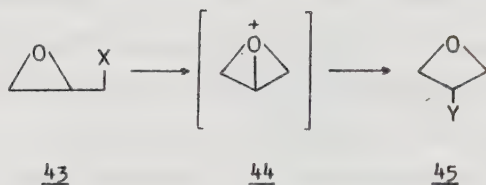
Am deutlichsten zeigte sich das unterschiedliche Reaktionsverhalten von 36 und 37 in einem qualitativen Experiment bezüglich der Stabilität gegenüber starker Säure. Versetzt man eine verdünnte Lösung von 37 in Deuteriochloroform mit einer kleinen Spur Trifluoressigsäure, so wird NMR-spektrometrisch augenblicklich das Kollabieren der für 37 charakteristischen Signale zugunsten breiter, struk-

turierter Multipletts im Bereich $\tau = 3.5 - 6.0$ ppm beobachtet, welche jedoch sicher nicht einer einzigen definierten Verbindung zugeordnet werden können. Gleichzeitig tritt eine leichte Gelbfärbung der Lösung ein. Ein Parallelversuch mit 36 führte auch bei Verwendung einer größeren Menge an Trifluoressigsäure erst nach ca. 10 - 15 Minuten zur Abnahme der ursprünglichen Signale unter Ausbildung breiter Multipletts anderer Strukturierung. Dieser Befund wirft die Frage auf, ob 37 aufgrund der endo-Stellung der Hydroxylfunktion als Vorläufer eines potentiellen, bisher unbekannten Dioxa-bishomotropylumions 42 betrachtet werden kann. Die Untersuchung von Reaktionen, welche über "homoaromatische" Übergangszustände verlaufen sollten, bilden den Gegenstand intensiver Forschung in unserem Arbeitskreis⁸²⁾.

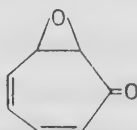


Für ein primär durch Protonierung der Hydroxylgruppe und Austritt eines Wassermoleküls gebildetes Carbeniumion 39 sind theoretisch mehrere Möglichkeiten einer Stabilisierung mit oder ohne Beteiligung der n-Elektronenpaare der Sauerstoffatome denkbar (40 - 42).

Nach Rechnungen von DANEN⁸³⁾ sollte eine Epoxid-Gruppe eine benachbarte positive Ladung fast ebenso effektiv stabilisieren wie ein Cyclopropanring. Die Bildung von Estern des 3-Oxetanols 45 bei der Solvolyse von 43 wurde durch das intermediäre Auftreten von Oxabicyclobutoniumionen 44 erklärt.



In jüngerer Zeit von WHALEN und Mitarbeitern⁸⁴⁾ durchgeführte Solvolyseversuche sowohl acyclischer als auch cyclischer Epoxycarbinyl-Substrate stehen damit nicht im Einklang. Ihre Ergebnisse weisen auf keine signifikante Beteiligung des Epoxidringes hin, da die gefundenen Solvolysegeschwindigkeiten um einen Faktor 10^6 bis 10^7 langsamer als diejenigen der entsprechenden Cyclopropylcarbinyl-Analogen sind. MIYAMOTO et al.⁸⁵⁾ synthetisierten die Troponmonoxide 46 und 47 und warfen die Frage nach einer Beteiligung des Epoxid-Sauerstoffs an einer Homokonjugation in diesen Systemen auf, schlossen jedoch spektroskopische Untersuchungen unter stark sauren Bedingungen wegen deren Säureempfindlichkeit aus. Bei Thermolyseversuchen dieser Troponepoxide wurden lediglich aus C-O-Bindungsspaltung resultierende Produkte isoliert.



46

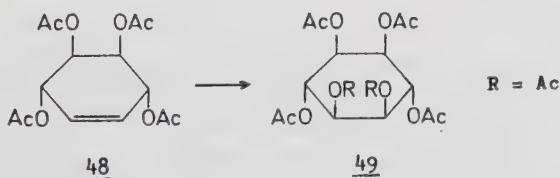


47

Unsere Untersuchungen am Tropondiepoxi-alkohol 37 sind noch nicht abgeschlossen, um eine Aufklärung der bei der sauren Hydrolyse entstehenden Produkte sind wir bemüht.

2.A.2. Hydroxilierung der Alkohole 36 und 37

Im Hinblick auf unser Ziel der Darstellung von Polyhydroxycycloheptan-Derivaten bot sich nach Reduktion der Ketofunktion in 32 die Hydroxilierung der Doppelbindung in den Alkoholen 36 und 37 als nächste Stufe an. Von den verschiedenen Verfahren⁸⁶⁾ zur Überführung eines Olefins in das entsprechende cis-Diol wählten wir die Umsetzung mit Kaliumpermanganat, welche z.B. auch zur Synthese von Inositderivaten aus Konduriten verwendet wurde. So erhielten NAKAJIMA und Mitarbeiter⁸⁷⁾ aus Tetraacetyl-Kondurit A (48) als einziges Produkt das muco-Inosit-Derivat 49 in 60% Ausbeute.



Der Angriff des Permanganations erfolgte hierbei ausschließlich von der den Allylresten abgewandten, sterisch weniger gehinderten Seite des Moleküls.

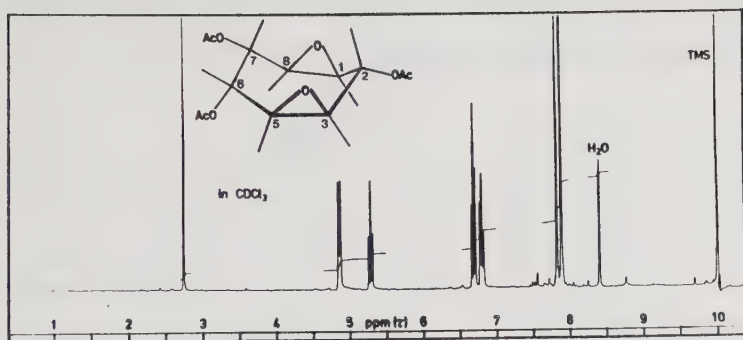


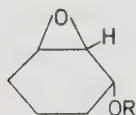
Abb. 3: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 50b

$\tau = 4.87$	d	6,7-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 4.5 \text{ Hz}$
5.29	t	2-H	
6.69	dd	1,3-H	$J_{5,6} = J_{7,8} = 5 \text{ Hz}$
6.80	dd	5,8-H	
7.82	s	O-COCH ₃	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 \text{ Hz}$
7.88	s	O-COCH ₃	

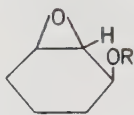
Wegen der konformativen Beweglichkeit des Moleküls zeigt das Spektrum C_s -Symmetrie, die Kopplungskonstante $J_{5,6}$ von 5 Hz stellt den Mittelwert der Kopplung des Oxiranprotons 5-H mit einem quasi-axialen bzw. quasi-equatorialen Proton 6-H dar. Geht man davon aus, daß der Angriff des Permanganations von der möglicherweise leichter zugänglichen Unterseite des Moleküls erfolgte, so beträgt im Modell dieser Verbindung der Diederwinkel zwischen 5-H und trans-ständigem Proton 6-H im Mittel ca. 140°C , wofür nach der für Heterosysteme modifizierten Karplus-Beziehung⁸⁸⁾ ein Wert von etwa 5 - 6 Hz zu erwarten ist. Dies stünde mit dem experimentell gefundenen Wert von 5 Hz im Einklang.

JANKOWSKI und DAIGLE⁸⁹⁾ fanden bei Cyclohexanepoxiden eine Abhängigkeit der Resonanzfrequenz der Epoxid-Protonen von der Stellung benachbarter Hydroxyl- bzw. Acetylgruppen. Danach erscheinen bei trans-Anordnung von Oxiranring und benachbartem Substituent (i) die Sig-

nale der Epoxidprotonen bei niedrigerer Feldstärke als bei cis-Anordnung (ii). Übereinstimmende Werte für das System ii publizierten auch CHAVDARIAN und HEATHCOCK⁹⁰⁾.



i



ii

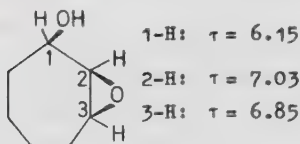
R = H : $\tau = 6.69$

R = H : $\tau = 6.81$

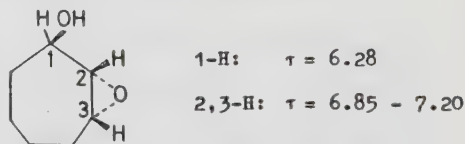
R = Ac: $\tau = 6.83$

R = Ac: $\tau = 6.95$

In neuester Zeit dehnten ITOH und Mitarbeiter⁹¹⁾ diese Untersuchungen auf cyclische 2,3-Epoxi-Alkohole mit fünf- bis neungliedrigem Ring aus und untersuchten zudem die chemische Verschiebung der Methin-Protonen 1-H in Abhängigkeit von deren Stellung relativ zum Oxiranring und von der Ringgröße. Die Ergebnisse für die sieben-gliedrigen Systeme x und xi seien hier aufgeführt:



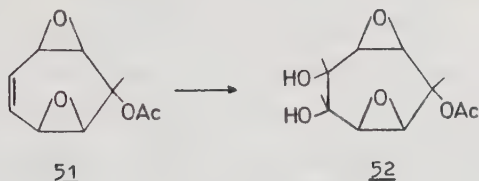
x



xi

Um einen direkten Vergleich mit unserem Diol durchführen zu können, benötigten wir ein Derivat von 50b mit ungeschützter Diol-Funktion. Das durch Verseifen der Acetatreste daraus leicht zugängliche Triol 50a schien uns wenig geeignet, da möglicherweise mit einer Überlagerung der Signale der Protonen 6,7-H und 2-H zu rechnen war. Wünschenswert war eine selektive Tieffeldverschiebung des Signals von

2-H, z.B. durch Acetylierung von 2-OH. Die Synthese dieses Derivats ist, in einfacher Weise dadurch möglich, daß anstelle des Alkohols 36 für die Hydroxilierung das entsprechende Acetat 51 eingesetzt wird.



Dieser Weg bietet zudem den Vorteil, daß das gebildete Diol 52 nach Entfernen des Alkohols aus der wässrigen Lösung des Rohprodukts mit Essigester extrahiert werden kann. Wir erhielten auf diese Weise 52 in 53%iger Ausbeute als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 130°C .

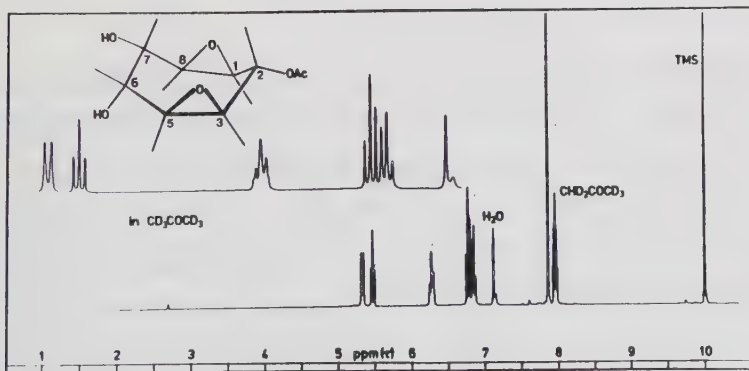


Abb. 4: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 52

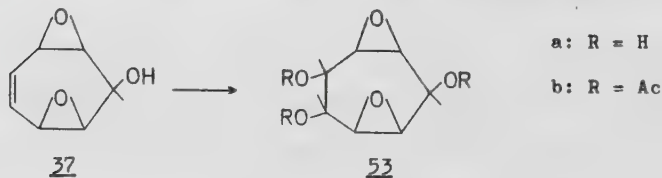
$\tau = 5.29$	d	6,7-OH	$J_{6,\text{OH}} = 5.5 \text{ Hz}$
5.47	t	2-H	
6.28	dd, br.	6,7-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 4.5 \text{ Hz}$
6.78	dd	1,3-H	
6.86	dd	5,8-H	$J_{5,6} = J_{7,8} = 4.5 \text{ Hz}$
7.87	s	O-COCH ₃	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 \text{ Hz}$

Ein Vergleich der chemischen Verschiebung der Protonen 6,7-H in 52 mit derjenigen des Protons 1-H in xi zeigt die völlige Überein-

stimmung dieser Werte, das Signal von 5,8-H bei $\tau = 6.86$ liegt ebenfalls in dem für 2-,3-H in xi registrierten Bereich. Diese Befunde machen die trans-Anordnung von Oxiranringen und Diol-Teil in 52 sehr wahrscheinlich. Einen endgültigen Beweis stellt die Übereinstimmung jedoch insofern nicht dar, als bei 52 und xi mit unterschiedlichen Vorzugskonformationen gerechnet werden muß, wodurch eine Verschiebung der Signale innerhalb gewisser Grenzen möglich ist. Deshalb sollte die trans-Anordnung in 52 bzw. 50 durch weitere Versuche, welche in Kap. 2.A.3. beschrieben werden, erhärtet werden.

2.A.2.2. Hydroxilierung des endo-Alkohols 37

Analog 36 wurde der epimere Alkohol 37 mit KMnO_4 oxidiert. Der Permanganatverbrauch erfolgt in diesem Fall deutlich schneller, sodaß bereits nach Zugabe der äquimolaren Menge an Oxidationsmittel (= 1.5 Äquivalente) kein 37 mehr nachgewiesen werden kann. Das Rohprodukt wurde ebenfalls gleich acetyliert und das Triol 53a als Triacetat 53b isoliert und charakterisiert. Die Ausbeute beträgt 48% an kristallinem 53b vom Schmelzpunkt 147°C . Auch bei dieser Umsetzung machen wir das Auftreten von Oxidationsfolgeprodukten von 53a für die nur mäßige Ausbeute an 53b verantwortlich.



53b wurde durch Elementaranalyse, IR- und ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 5) charakterisiert.

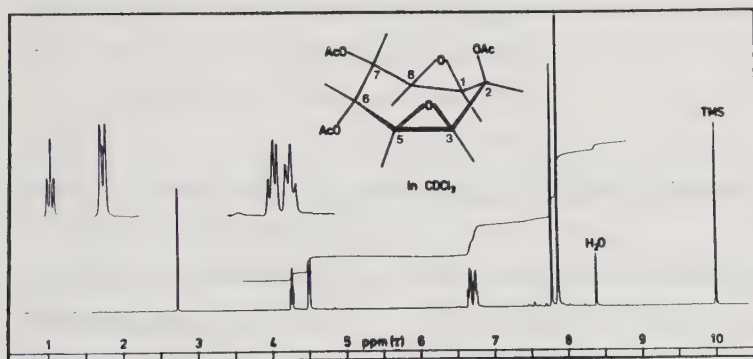
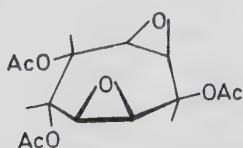


Abb. 5: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 53b

$\tau = 4.26$	t	2-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 3 \text{ Hz}$
4.50	$\text{AA}'\text{XX}'$	6,7-H	
6.67	dd	1,3-H	$ J_{5,6} + J_{5,7} = 4 \text{ Hz}$
6.75	$\text{AA}'\text{XX}'$	5,8-H	
7.77	s	O-COCH ₃	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4 \text{ Hz}$
7.86	s	O-COCH ₃	

Die Tieffeldverschiebung des Signals von 6,7-H um nahezu 0.4 ppm - verglichen mit dem Wert $\tau = 4.87$ im Triacetat 50b - könnte als Hinweis für eine cis-Anordnung von Oxiranring und Acetatresten in 53b gewertet werden. Wir nehmen jedoch eher an, daß 53b wegen der sperrigen Acetylgruppe an C-2 überwiegend eine andere Konformation vorzieht (i) als das Isomere 50b, in welchem das Proton 2-H eine quasi-axiale Anordnung annimmt (ii). Darauf weist die deutliche Hochfeldverschiebung von 2-H in 50b infolge der Anisotropie der Oxiranringe⁹²⁾ hin.



i



ii

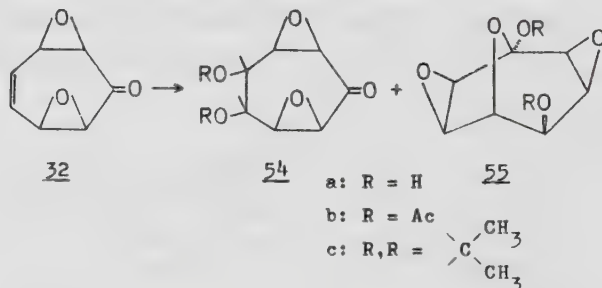
Zur endgültigen Absicherung der Strukturzuordnungen von 50b und 53b schienen uns zusätzliche Daten notwendig.

2.A.3. Versuche zur Klärung der Stereochemie der Acetate 50b und 53b

Weiteren Aufschluß über die Orientierung der Hydroxilierungsreaktionen von 36 und 37 erhofften wir uns durch eine Synthese der Triacetate 50b und 53b auf anderem Weg. Unser Ziel war:

- 1) Umsetzung des Ketons 32 mit KMnO_4 und Klärung der Stellung der Diol-Gruppierung im Hydroxilierungsprodukt bzw. in Derivaten desselben.
 - 2) Anschließende Reduktion der Carbonylfunktion, welche zu Triolen bekannter Konfiguration im Diol-Teil (siehe 1)) und leicht $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch feststellbarer Konfiguration an C-2 führen sollte.
- Mit Hilfe der gewonnenen Daten sollte eine Festlegung der Strukturen 50b und 53b eher möglich sein.

2.A.3.1. Hydroxilierung des Ketons 32



Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Umsetzung des Ketons 32 mit Kaliumpermanganat zeigte die Bildung zweier Produkte.

Diese wurden mit Essigester extrahiert und das ölig anfallende Gemisch zur Trennung und Charakterisierung acetyliert. Durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel wurden die Komponenten getrennt und zwei farblose kristalline Verbindungen (aus Methanol) in 37% bzw. 16% Ausbeute isoliert; die mäßige Ausbeute führen wir auf die Bildung von Oxidationsfolgeprodukten zurück.

Das Hauptprodukt mit Schmelzpunkt 130°C besitzt laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 6) Spiegelsymmetrie. Das IR-Spektrum zeigt neben der für gesättigte Ester typischen Carbonylabsorption bei 1750 cm^{-1} eine starke Bande bei 1690 cm^{-1} , wie sie für die $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung in aliphatischen Ketonen charakteristisch ist. Diese und die $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind mit der Struktur eines Diacetats 54b vereinbar; für eine eindeutige Aussage bezüglich der Konfiguration an C-6 bzw. C-7 sind die J-Werte jedoch nicht ausreichend.

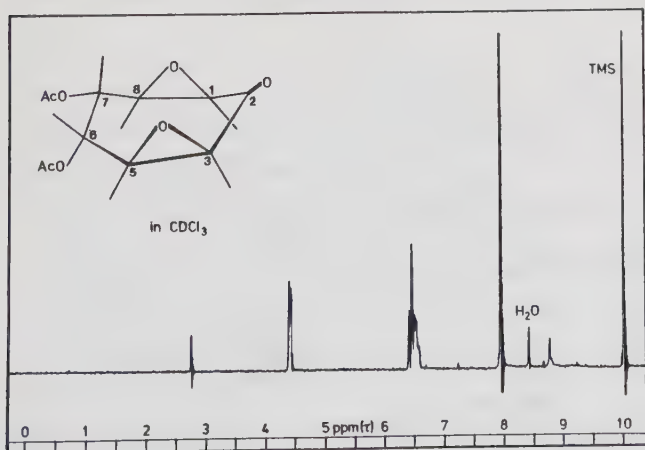


Abb. 6: 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 54b

$\tau = 4.37$	$\text{AA}'\text{XX}'$	6,7-H
6.39	m	1,3-H
6.48	$\text{AA}'\text{XX}'$	5,8-H
7.96	s	O-COCH_3

Aus der Umsetzung des Diacetats 54b mit Diazomethan erhofften wir uns ein Derivat mit eventuell informativerem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Die quantitativ gewonnene Spiro-Verbindung 56 fällt in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 129°C an.

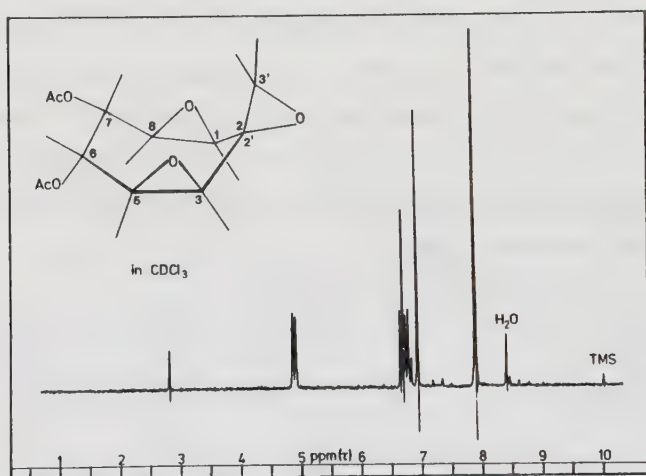
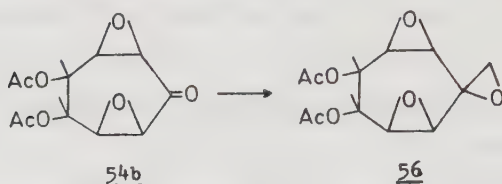


Abb. 7: 90 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 56

$\tau = 4.81$	br.d	6,7-H	$J_{5,6} = J_{7,8} = 4.5 \text{ Hz}$
6.61	d	1,3-H	
6.71	dd	5,8-H	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 \text{ Hz}$
6.87	s	3'-H	
7.85	s	O-COCH ₃	

Das ^1H -NMR-Spektrum von 56 ist dem von 54b sehr ähnlich und liefert keine entscheidenden Informationen.

Mehr Aufschluß bringt die Untersuchung des zu 16% gebildeten zweiten Produkts.

Sein Schmelzpunkt liegt mit 195°C deutlich höher als derjenige von 54b. Laut Elementaranalyse ist es mit 54b isomer. Im IR-Spektrum

fehlt jedoch die für aliphatische Ketone charakteristische Carbonyl-
absorption. Das Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 8) belegt eine un-
symmetrische Struktur mit zwei nicht äquivalenten Acetylgruppen
und erlaubt eine eindeutige Zuordnung der Signale.

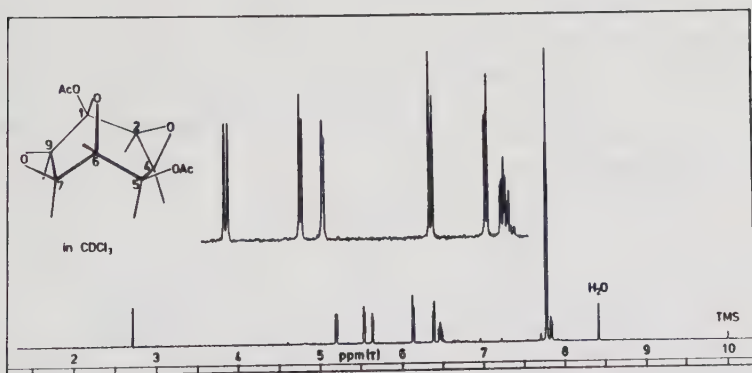
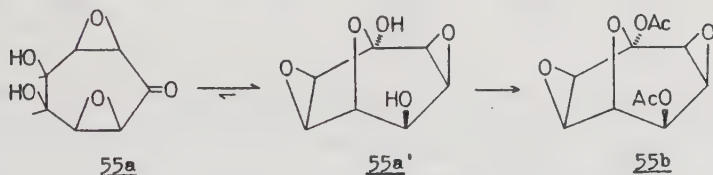
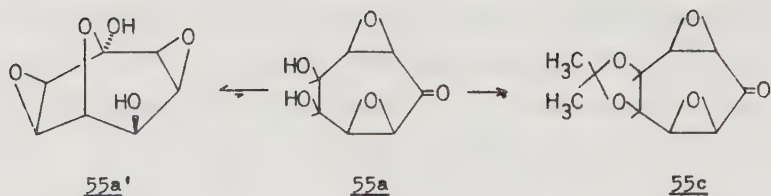


Abb. 8: 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 55b

$\tau = 5.20$	d	5-H	$J_{4,5} = 4.5 \text{ Hz}$
5.53	d	9-H	$J_{7,9} = 3 \text{ Hz}$
5.64	d	6-H	$J_{4,6} = 1.5 \text{ Hz}$
6.13	d	2-H	$J_{2,4} = 3.8 \text{ Hz}$
6.38	d	7-H	$J_{6,7} = 0 \text{ Hz}$
6.46	ddd	4-H	
7.77	s	O-COCH ₃	
7.78	s	O-COCH ₃	

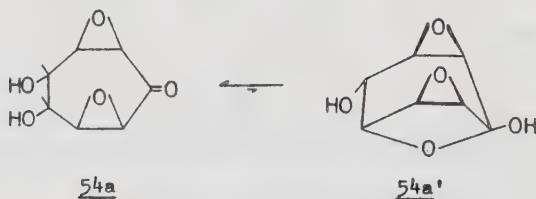
Das Fehlen der Keto-Funktion kann zwanglos mit einer intramoleku-
laren Halbacetalbildung des Diols 55a zu dem als Diacetat 55b iso-
lierten Tetracyclus gedeutet werden.

Möglicherweise ist 55a als Ketal 55c faßbar, indem es durch die
Ketalisierungsreaktion dem Gleichgewicht $\text{55a} \rightleftharpoons \text{55a}'$ laufend ent-
zogen wird.

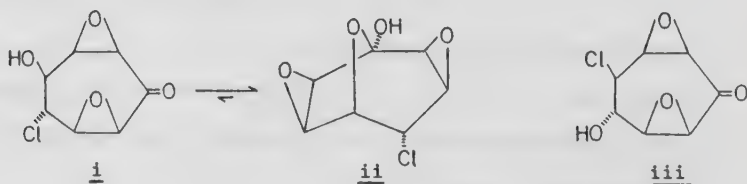


Die intramolekulare Halbacetalbildung zu 55a' wird dadurch erleichtert, daß damit eine Aufweitung des Moleküls unter Vergrößerung des Abstands der Oxiranringe verbunden ist.

Damit wird auch verständlich, weshalb bei 54a kein derartiges Gleichgewicht $\text{54a} \rightleftharpoons \text{54a}'$ beobachtet wird: die Halbacetalbildung zu 54a' würde hier zu massiven sterischen Wechselwirkungen durch die Annäherung der Oxiranringe führen.*

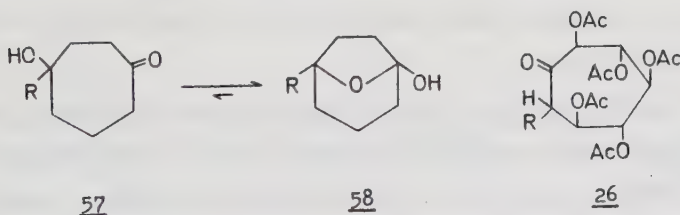


*In Übereinstimmung damit stehen Beobachtungen von W. SEPPELT, wonach das Gleichgewicht zwischen dem Hydroxiketon i und dem Halbacetal ii weitgehend auf der Seite des Tetracyclus ii liegt, während das Isomere iii in der Ketonform vorliegt⁷³⁾.

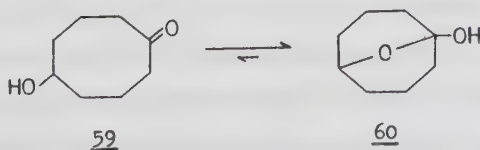


Auffallend im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 55b ist die ungewöhnlich tiefe Lage der Epoxidprotonen 2-H und 9-H sowie das Fehlen einer sichtbaren Kopplung zwischen dem Brückenkopfproton 6-H und dem Epoxidproton 7-H. Letzteres ist typisch für die Teilstruktur exo-substituierter Heteronorbormann-Systeme^{70, 93 - 99}).

Die rasche Bildung cyclischer Halbacetale in konformativ beweglichen Sieben- und Achtring-Hydroxiketonen ist vielfach literaturbekannt¹⁰⁰). So fand DOERING^{100b}), daß das Gleichgewicht zwischen dem freien Hydroxiketon 57 und dem cyclischen Halbacetal 58 weitgehend auf der Seite des Bicyclus liegt.



Die von POSTERNAK und Mitarbeitern beobachtete intramolekulare Halbacetalbildung bei der Verseifung des acetylierten Ketons 26 wurde schon erwähnt⁷⁰) (siehe Seite 8). COPE et al.¹⁰¹) beschrieben, daß das 5-Hydroxycyclooctanon 59 praktisch ausschließlich in der bicyclischen Form 60 vorliegt.



Unter der wohl berechtigten Voraussetzung des Vorliegens analoger Verhältnisse beim Gleichgewicht $\text{55a} \rightleftharpoons \text{55a'}$ folgt hieraus,

daß bei der Hydroxilierung von 32 beide möglichen Diole 54a und 55a gebildet wurden. Das in 16% Ausbeute isolierte 55b repräsentiert den Anteil von 55a im Gemisch der Diole. Somit kommt dem als Hauptprodukt auftretenden 54 die formulierte trans-Anordnung von Oxiranringen und Acetylgruppen eindeutig zu.

2.A.3.2. Reduktion der Carbonylfunktion von 54

Nach der Klärung der Stereochemie des Diacetats 54b sollte durch Reduktion der Ketogruppe und Vergleich der Produkte mit den Triacetaten 50b und 53b eine Aussage über deren Konfiguration im Diol-Teil möglich sein.

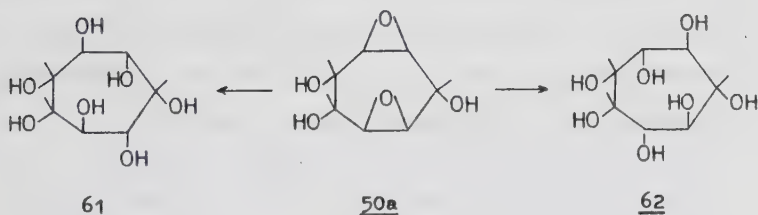
Die Umsetzung von 54b mit Natriumborhydrid wurde in ethanolischer Lösung bei 0°C durchgeführt und ergab im analytischen Dünnschichtchromatogramm zwei Produkte. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt acetyliert und die Acetate durch fraktionierte Kristallisation getrennt. In 95% Gesamtausbeute isolierten wir die bekannten Triacetate 50b und 53b in relativen Anteilen von 68% bzw. 32%. Somit kann deren Stereochemie (trans-Anordnung der Substituenten an C-5(C-8) und C-6(C-7)) als bewiesen gelten.

Inwieweit die sterische Abschirmung der Unterseite des Moleküls in 54b durch die Acetylgruppen für die bei der Reduktion beobachtete Stereoselektivität verantwortlich ist, versuchten wir durch ein weiteres Experiment zu klären: Wir verseiften das Diacetat 54b zum Diol 54a und setzten dieses unter analogen Bedingungen mit Natriumborhydrid um. Nach Acetylierung und fraktionierter Kristallisation isolierten wir in 97% Gesamtausbeute die Triacetate 50b und 53b im Verhältnis 41 : 59. Daß in diesem Fall nahezu eine Umkehr der

Produktverhältnisse eintritt, werten wir als Indiz dafür, daß sterische Faktoren bei der Reduktion von 54a bzw. 54b eine wesentliche Rolle spielen.

2.A.4. Versuch zur Synthese eines Heptahydroxycycloheptan-Derivats

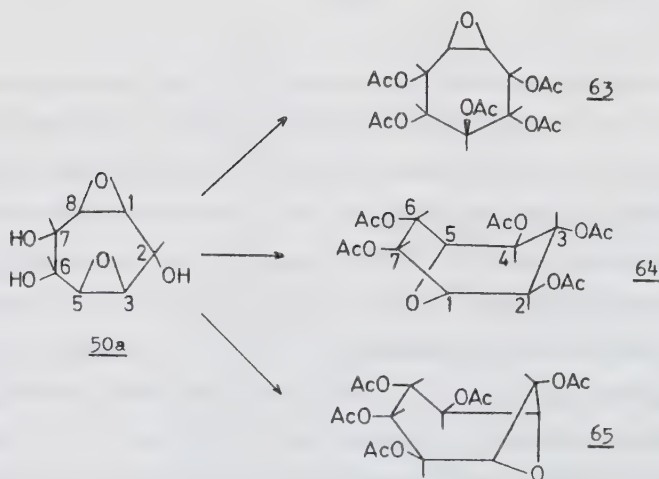
Als Ausgangsprodukt für die Synthese eines Heptahydroxycycloheptans bot sich das Triol 50a an. Durch Hydrolyse der Oxiranringe sollten - Nebenreaktionen wie Epoxidwanderungen und transannulare Reaktionen ausgeschlossen - nur die zwei Isomeren 61 und 62 gebildet werden.



Die Addition von Wasser an Epoxide kann sowohl in saurem als auch basischem Milieu erfolgen^{102, 103}). Kinetische Studien zeigten, daß die basenkatalysierte Hydrolyse meist nach "S_N2" verläuft, während bei der säurekatalysierten Reaktion der Carbeniumionen-Charakter des Übergangszustands mehr oder weniger ausgeprägt sein kann und zu Racemisierung Anlaß gibt¹⁰⁴). Um die von 2-Hydroxyl-substituierten Oxiranen bekannte Epoxid-Wanderung^{103, 105 - 108}) unter alkalischen Bedingungen zu vermeiden - sie würde die Ergebnisse nur zusätzlich komplizieren - führten wir die Hydrolyse von 50a in saurem Milieu (5%ige Schwefelsäure, 100°C) durch. Das ölig anfallende Rohprodukt

wurde zur Charakterisierung acetyliert. Durch Kristallisation aus Methanol bei -30°C wurde eine Komponente rein erhalten, die Mutterlauge enthält nach Auskunft des Dünnschichtchromatogramms noch mindestens vier weitere Produkte, welche jedoch durch Schichtchromatographie in präparativem Maßstab nicht getrennt werden konnten. Aus der Hauptzone konnte durch Kristallisation ein weiterer Anteil des zuvor schon isolierten Produkts gewonnen werden. Das 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum des restlichen Gemisches läßt keine Rückschlüsse auf eine darin eventuell vorhandene Hauptkomponente zu.

Das bei 60°C aufgenommene Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 9) des in 29% Ausbeute kristallin (Schmp. 135°C) isolierten Produktes zeigt das Vorhandensein effektiver C_6 -Symmetrie im Molekül sowie die Anwesenheit von 5 Acetylgruppen. Die drei bei tiefstem Feld erscheinenden Signale im Verhältnis 2 : 2 : 1 werden den Protonen an acetylsubstituierten Kohlenstoffatomen zugeordnet.



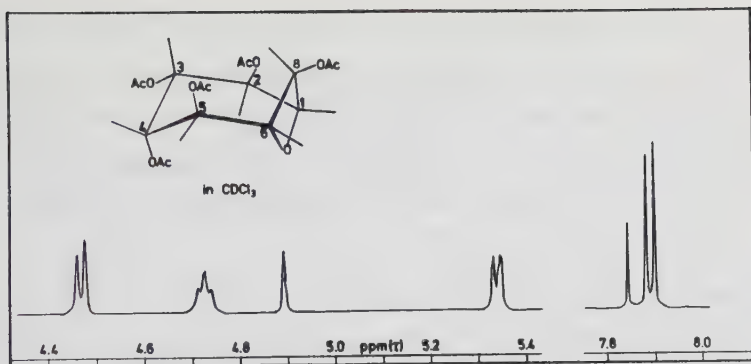


Abb. 9: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 65

$\tau = 4.47$	AA'XX'	3,4-H	$J_{1,2} = J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$
4.72	AA'XX'	2,5-H	
4.89	br.s	8-H	
5.34	br.d	1,6-H	
7.87	s	O-COCH ₃	
7.90	s	O-COCH ₃	
7.91	s	O-COCH ₃	

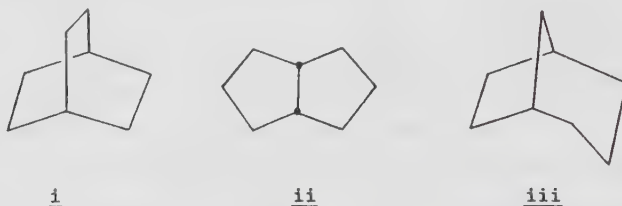
Wegen des Fehlens von Signalen in dem für Epoxid-Protonen charakteristischen Bereich $\tau = 6.4 - 6.9 \text{ ppm}^{109)}$ ist die Struktur 63 - durch Öffnung eines Oxiranringes an C-1 entstanden - mit dem ^1H -NMR-Spektrum nicht zu vereinbaren.

Die ebenfalls symmetrische Struktur 64 - hervorgegangen aus einem Angriff an C-5 mit anschließender intramolekularer Zweitsubstitution an C-8 - schließen wir aus folgenden Gründen aus:

- 1) Für das einzelne Proton 3-H sollte wegen der nahezu transdiaxialen Stellung von 2-H und 4-H ein Triplett mit großer Kopplungskonstante auftreten.
- 2) Dementsprechend würde für die Protonen 2-H und 4-H ein doubles Dublett erwartet, welches im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 9) nicht zu finden ist.

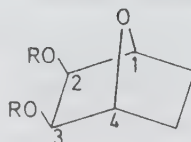
3) Wie bereits früher erläutert, ist für exo-substituierte Heteronorboren-Derivate das Fehlen einer Kopplung zwischen den Brückenkopfprotonen und den endo-ständigen Protonen typisch; im Fall von 64 wäre also für die Protonen 6-H und 7-H ein scheinbares Singulett* zu erwarten. Auch dieser Befund stimmt nicht mit Abb. 9 überein.

Für den Fall einer intramolekularen Zweitsubstitution schien die Bildung eines Bicyclo[3.2.1]octan-Systems (z.B. 64) insofern energetisch günstig, als das entsprechende Grundgerüst (iii) - vor allem aus Entropiegründen - das thermodynamisch stabilste der Bicyclooctan-Isomeren i, ii und iii darstellt¹¹¹⁾.

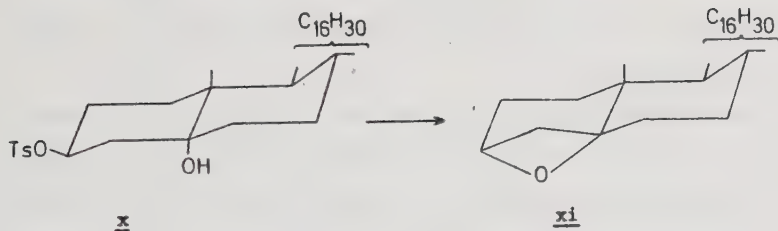


Nach Ausschluß von 63 und 64 bleibt nur noch die Struktur 65. Die chemische Verschiebung der Brückenkopfprotonen 1,6-H ($\tau = 5.34$)¹¹²⁾ spricht ebenso für 65 wie das Auftreten eines AA'XX'-Spektrums für 2-, 3-, 4- und 5-H.

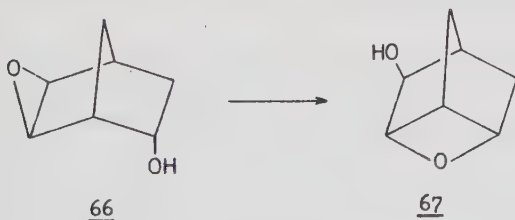
*In Wirklichkeit bilden die Protonen 1-, 2-, 3- und 4-H ein AA'XX'-System, in welchem die Kopplung $J_{2,3}$ aus Symmetriegründen wegfällt und $J_{1,2}$ und $J_{1,3}$ beide zwar meßbare Werte (ca. 1.5 Hz) und gleiche Größe, aber entgegengesetztes Vorzeichen besitzen und deshalb im Spektrum nicht in Erscheinung treten¹¹⁰⁾.



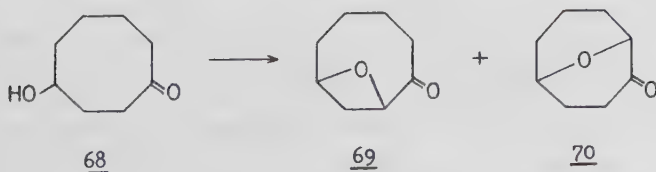
Transannulare Reaktionen unter Ausbildung des relativ gespannten Oxetan-Ringsystems sind mehrfach beschrieben. CLAYTON et al.¹¹³⁾ erhielten bei der Behandlung konformativ fixierter Cyclohexan-1,3-diol-monotosylate der Steroidreihe x mit Kalium-t-butanolat Verbindungen mit Oxetangerüst xi.



Der endo-Alkohol 66 isomerisiert unter basischen Bedingungen zum Oxetanderivat 67¹¹⁴⁾.



COPE und Mitarbeiter¹⁰¹⁾ fanden bei der Bromierung des 4-Hydroxycyclooctanons 68 und anschließender Basenbehandlung des Rohprodukts überwiegend 9-Oxabicyclo[5.1.1]nonan-2-on 69 sowie als Nebenprodukt 9-Oxabicyclo[3.3.1]nonan-2-on 70.



2.A.5. Zusammenfassung und Ausblick

Die bisher durchgeführten Versuche dienten der Orientierung über das Reaktionsverhalten des Tropon-dieoxids 32. Durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhält man die epimeren Alkohole 36 und 37, von denen letzterer als potentielle Vorstufe für die Synthese eines bisher unbekannten Dioxa-bishomotropyliumions 42 in Betracht gezogen wurde.

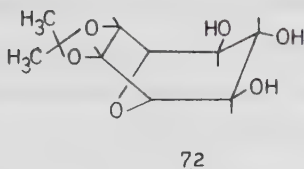
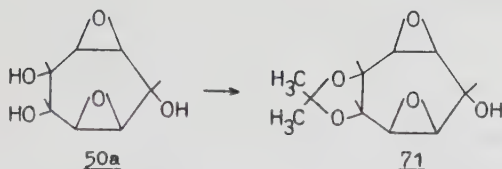
Durch Hydroxilierung der Doppelbindung in 36 und 37 und anschließende Acetylierung wurden die Triacetate 50b und 53b erhalten, deren Stereochemie zunächst nicht eindeutig geklärt werden konnte. Durch einen Vergleich mit analoge Strukturelemente enthaltenden weiteren Derivaten von 32, deren Stereochemie durch Folgeprodukte als gesichert gelten kann, wurden zuverlässige Aussagen über die Struktur von 36 und 37 möglich.

Bei der Darstellung der Diole 54a und 55a zeigte sich durch die innere Halbacetalbildung von 55a die Leichtigkeit transannularer Überbrückungsreaktionen im Siebenring bei geeigneter Anordnung der Substituenten.

Beim Versuch der Synthese von Heptahydroxycycloheptan-Derivaten mit definierter Anordnung der Hydroxylfunktionen wurde - ausgehend von 50a - als bisher einziges gesichertes Produkt das 7-Oxabicyclo-[4.1.1]octan-derivat 65 isoliert.

Durch Ketalisierung der Diolfunktion in 50a zu 71 und dessen basische Hydrolyse erwarten wir einen einheitlicheren Reaktionsverlauf und auf diesem Weg einen Zugang zu Heptahydroxycycloheptanen. Als Konkurrenzreaktion ist hierbei die Bildung von 8-Oxabicyclo-[3.2.1]octan-Derivaten 72 wegen der für eine Überbrückung günsti-

gen Konformation von 71 in Betracht zu ziehen (vgl. Kap. 2.C. und 2.D.).



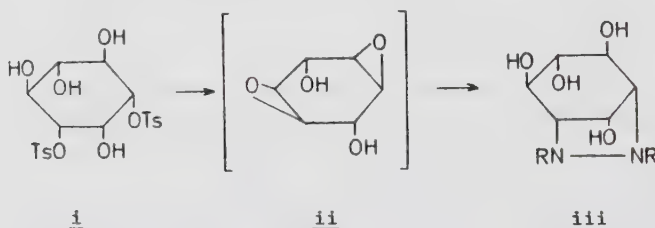
2.B. Darstellung von Aminocycloheptiten und deren Vorstufen

Auf die Vielzahl der Möglichkeiten zur Synthese von Aminocycliten braucht hier nicht im einzelnen eingegangen zu werden. Bei den meisten von ihnen geht man von Inositderivaten aus und führt die Aminfunktion durch Substitutionsreaktionen ein. Die Aminolyse von Epoxiden ist eine einfache Methode, welche jedoch sterisch nicht einheitlich verläuft und zu Epimerengemischen führt^{115 - 118}). Die Azidolyse bzw. Hydrazinolyse von Epoxiden, Sulfonsäureestern und Alkylhalogeniden wird ebenfalls häufig und erfolgreich angewendet, da die entstehenden Azide bzw. Hydrazine leicht durch katalytische Hydrierung zu den entsprechenden Aminen reduziert werden können. Durch Nachbargruppenbeteiligung (vorgelagerte Epoxidwanderungen, Umlagerungen über Acetoxoniumionen u.a.) können jedoch auch hier Komplikationen auftreten^{119 - 124}).

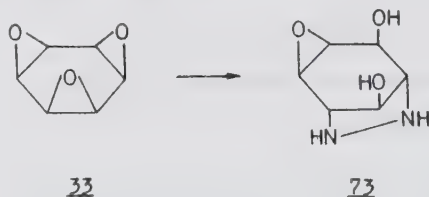
Als Ausgangsprodukt für unsere ersten, orientierenden Untersuchungen wählten wir den aus dem Tropondiepidox 32 in 95% Ausbeute leicht zugänglichen Diepidox-alkohol 36.

2.B.1. Hydrazinolyse von 36

Allgemein ist bekannt, daß die Umsetzung von 1,3-Inositditosylaten i (bzw. 1,4-Inositdibromiden) mit Hydrazinen zu 1,3-N-N-überbrückten Hydrazinaddukten iii führt, wobei intermediär die Bildung eines Diepidoxs ii angenommen wird^{18, 26 - 29}).

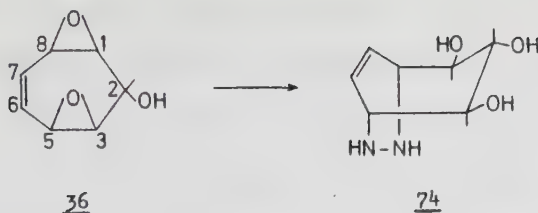


Auch *cis*-Benzoltrioxid 33 setzt sich mit Hydrazin zu einem 1,3-N-N-überbrückten Derivat (73) um¹²⁵).



Bei der Reaktion von 36 mit diesem Nucleophil sollte ein Angriff in Allylposition (C-5) mit anschließender transannularer Überbrückung zum zweiten allylischen Zentrum (C-8) unter Ausbildung eines Diazabicyclo[3.2.2]nonen-Systems (74) gegenüber der 1,3-Disubsti-

tution begünstigt sein.



Die Umsetzung von 36 mit überschüssigem Hydrazinhydrat führt zu einem Produkt, welches an der Luft nur bedingt stabil ist. Aus Methanol konnten farblose Kristalle in 77% Ausbeute isoliert werden, die Mutterlaugen enthielten bräunliche Zersetzungsprodukte, deren Anwesenheit (in untergeordnetem Maß) bereits im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts zu erkennen war. Die Kristalle besitzen keinen definierten Schmelzpunkt, ab ca. 130°C tritt Zersetzung unter Gelbfärbung auf. ^1H - (Abb. 10) und ^{13}C -NMR-Spektrum belegen die Spiegelsymmetrie des Moleküls und weisen das Produkt als 74 aus.

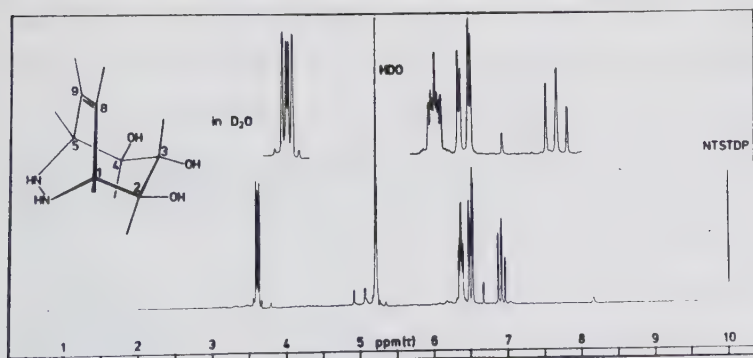
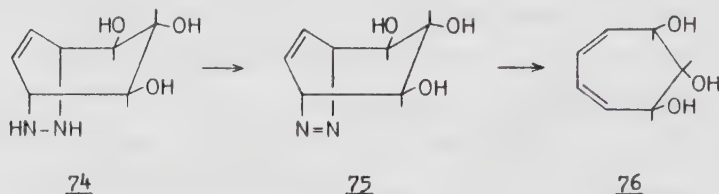


Abb. 10: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 74

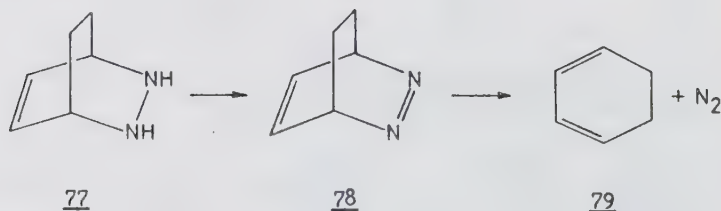
$\tau = 3.60$	$\text{AA}'\text{XX}'$	8,9-H	$J_{1,2} = J_{4,5} = 2 \text{ Hz}$
6.37	$\text{AA}'\text{XX}'$	1,5-H	
6.50	dd	2,4-H	$J_{2,3} = J_{3,4} = 8.5 \text{ Hz}$
6.91	t	3-H	

Die Brückenkopfprotonen 1,5-H bilden mit den olefinischen Protonen 8,9-H ein AA'XX'-Spektrum, dessen AA'-Teil soweit aufgelöst ist, daß sich daraus näherungsweise folgende Kopplungskonstanten errechnen lassen: $J_{8,9} = 7.5 \text{ Hz}$; $J_{1,8} = 6.6 \text{ Hz}$; $J_{5,8} = 1.2 \text{ Hz}$; $J_{1,5} = 1.5 \text{ Hz}$.

Die Empfindlichkeit von 74 gegenüber Luftsauerstoff geht auf die rasche Oxidation zu 75 zurück, welches als 1,4-bis-allylische Azoverbindung spontan unter Eliminierung von Stickstoff in das 4,6-Cycloheptadien-1,2,3-triol (76) übergeht.



Sowohl monocyclische als auch bicyclische, dieses Strukturelement enthaltende Azoverbindungen gehen diese symmetrieerlaubte retro-Diels-Alder-Reaktion¹²⁶⁾ ein^{127, 128)}. Beispielsweise zerfällt die aus 77 durch Oxidation mit Quecksilberoxid resultierende Azoverbindung 78 selbst bei -78°C spontan in 1,3-Cyclohexadien 79 und Stickstoff^{129, 130)}.



Im 100 mg-Maßstab versuchten wir, die Oxidation von 74 gezielt durchzuführen und das Triol 76 zu isolieren. Sofort nach Zugabe

von aktiviertem Quecksilber-II-oxid zu einer wässrigen Lösung von 74 trat eine stürmische Gasentwicklung ein. Nach deren Beendigung wurde das gebildete Quecksilber abzentrifugiert und die wässrige Lösung zur Trockne eingeeengt. Aus Methanol erhielten wir in ca. 14% Ausbeute ein farbloses, kristallines Produkt (Schmp. 123 - 124°C), welches durch Elementaranalyse, IR- und ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 11) als das Triol 76 ausgewiesen wird. Die Bildung dieses Triols stellt somit einen chemischen Beweis für die 1,4-Überbrückung des Hydrazinaddukts 74 dar. Die geringe isolierte Ausbeute von 76 führen wir auf die Bildung weiter oxidierten, instabiler Folgeprodukte zurück.*

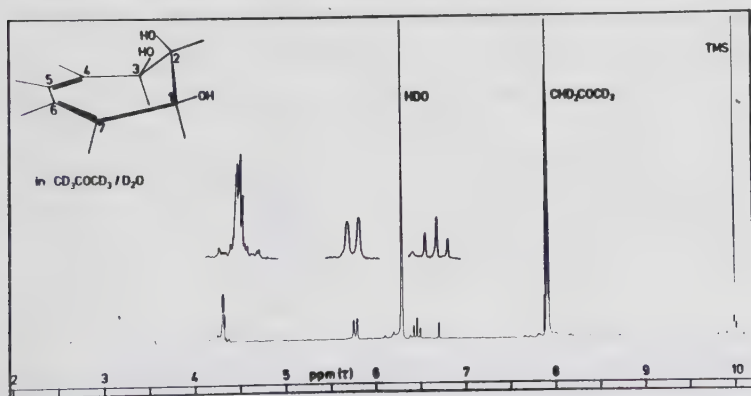
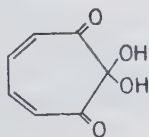


Abb. 11: 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 76

$\tau = 4.31$	m	4,5,6,7-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 9 \text{ Hz}$
5.77	br.d	1,3-H	
6.46	t	2-H	

* HIRAMA und ITO fanden z.B., daß das Hydrat i des 4,6-Cycloheptadien-1,2,3-trions nur im Dunkeln stabil ist, bei Belichtung tritt Zersetzung ein¹³¹⁾.



die für 84b geforderte Zusammensetzung. Laut ^1H - (Abb. 12) und ^{13}C -NMR-Spektrum besitzt das Molekül der höherschmelzenden Verbindung zweizählige Symmetrie und 5 Acetylgruppen und läßt insgesamt an Struktur 84b wenig Zweifel.

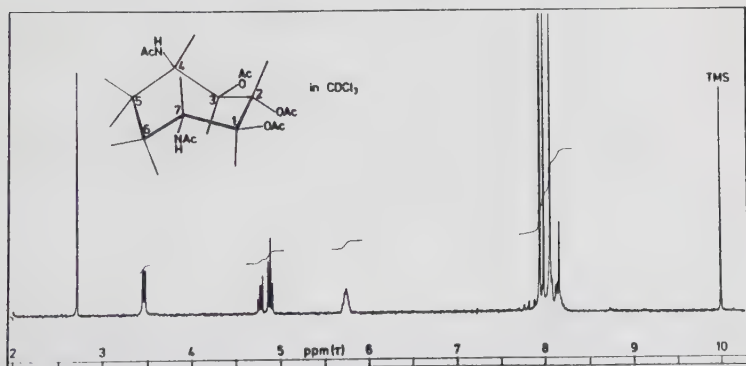


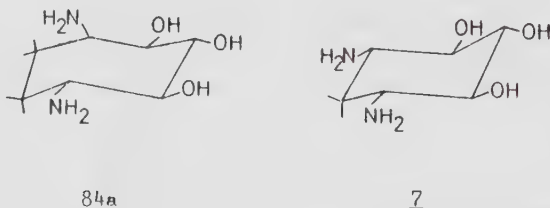
Abb. 12: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 84b

$\tau = 3.46$	d	NH	$J = 9 \text{ Hz}$
4.77	t	2-H	
4.89	dd	1,3-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$
5.74	m	4,7-H	
7.94	s	O-COCH ₃	$J_{3,4} = J_{1,7} = 9.5 \text{ Hz}$
7.98	s	O-COCH ₃	
8.06	s	N-COCH ₃	
8.15	m	5,6-H	

Die großen Kopplungskonstanten von 9.5 Hz werten wir als Hinweis darauf, daß die fünf raumerfüllenden Substituenten im Konformergleichgewicht zumindest überwiegend equatoriale Stellungen einnehmen und somit die entsprechenden Protonen quasi trans-diaxial stehen (siehe Kap. 2.B.2.).

Bei dem in 33% isolierten, unscharf schmelzenden Produkt handelt es sich nach Aussage des Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrums um ein Gemisch zweier unsymmetrischer Verbindungen in ungefähr gleichem Verhältnis. Eine Strukturaussage ist aufgrund der sich teilweise überlagernden Signale nicht möglich.

Eine Gegenüberstellung des 4,7-Diamino-cycloheptan-1,2,3-triols 84a und des biologisch wichtigen Aminocyclits 2-Desoxistreptamin (7) verdeutlicht deren strukturelle Verwandtschaft. 84a kann daher formal als ein CH_2 -Homologes dieses Antibiotikabausteins angesehen werden.



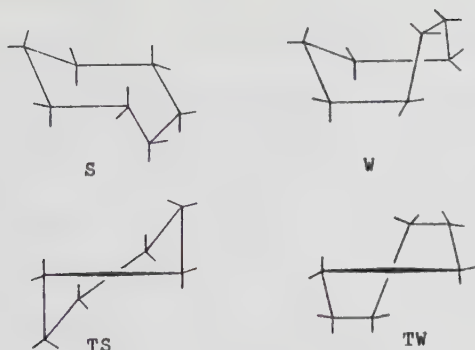
Besonderes Interesse gilt nun der Frage, ob Mikroorganismen gefunden werden können, welche bei Angebot des Aminocycloheptits 84a diesen anstelle von 7 in ein Antibiotikum einzubauen vermögen, und ob ein derart gewonnenes Antibiotikum biologische Aktivität aufweist.

2.B.2. Konformation von Siebenringen

In den folgenden Kapiteln wird immer wieder die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen H,H-Kopplungskonstanten in ^1H -NMR-Spektren von Cycloheptanderivaten und deren Konformation auftauchen. Deshalb seien an dieser Stelle einige für unsere Probleme relevante Betrachtungen über die Konformation von Siebenringen im Zusammenhang dargestellt^{133 - 136}).

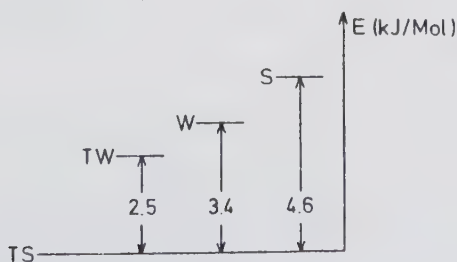
HENDRICKSON¹³³⁾ teilt die möglichen Konformationen des Cycloheptans zunächst in die Sessel- und die Wannen-Familie ein. Innerhalb jeder dieser Familien sind je zwei durch ihre Symmetrie ausgezeich-

nete Konformationen zu unterscheiden:



Alle Konformationen sind flexibel. Sowohl bei der Sessel- (S) als auch bei der Wannenform (W) treten ekliptische H-Atome und 1,4-Wechselwirkungen auf, beides energetisch nachteilige Merkmale, denen die Molekel durch leichte Verdrillung und Übergang in die etwas spannungsärmere Twistessel- (TS) bzw. Twistwannenform (TW) ausweicht.

Nach Rechnungen von STRAUSS und Mitarbeitern¹³⁵⁾ sind die Energieunterschiede zwischen diesen vier Formen gering:



Die gegenseitige Umwandlung dieser symmetrisch ausgezeichneten Konformationen kann sowohl durch "Pseudorotation" als auch durch

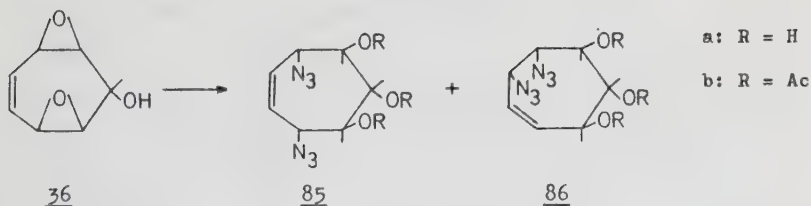
"Version" (Umkappen) erfolgen, wobei bei substituierten und heterocyclischen Derivaten einzelne Pseudorotationsschritte stark erschwert sein können¹³⁴⁾. Röntgenographische bzw. NMR-Untersuchungen (^{13}C , ^{19}F) entsprechender Cycloheptan-Derivate haben gezeigt, daß diese überwiegend in der Twistessel-Konformation vorliegen¹³⁷⁾. In einer solchen TS-Form besetzen bei einem siebenfach substituierten Cycloheptanderivat, in welchem fünf Substituenten in all-trans-Anordnung und die restlichen zwei zwangsläufig cis-ständig sind, sechs dieser Substituenten quasi-equatoriale Positionen mit einem Minimum an Wechselwirkungen. Cycloheptanderivate bzw. Cycloheptene, in welchen 4 benachbarte Ringkohlenstoffatome koplanare Anordnung besitzen, nehmen als Vorzugskonformation die Sesselform (S) an.

Für die Bestimmung der Konfiguration an benachbarten C-Atomen wird die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante vom Diederwinkel der Protonen nach der Karplus-Beziehung⁶⁷⁾ wie bei Cyclohexanderivaten angewendet, jedoch müssen die Ergebnisse mit einem gewissen Vorbehalt betrachtet werden.

2.B.3. Azidolyse von 36

Die Instabilität von 74 und die dadurch bedingte schlechte Ausbeute an 84b machten einen anderen Zugang zu dieser Verbindung wünschenswert. Die Umsetzung mit Natriumazid bot sich als geeignete Methode hierfür an. Wir setzten das Diepoxid 36 mit NaN_3 in Magnesiumchlorid-gepufferter methanolischer Lösung um. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufs zeigte die Ent-

stehung von zwei Produkten, welche zur Isolierung und Charakterisierung acetyliert wurden.



Aus Methanol erhielten wir zunächst einheitliche Kristalle der Hauptkomponente, das in der Mutterlauge verbleibende Gemisch wurde durch Säulenchromatographie getrennt. Die Elementaranalyse beider kristallinen Verbindungen stimmt mit den für ein Diazidocyclohepten-triacetat ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_6$) berechneten Werten überein. Die Gesamtausbeute nach der Trennung beträgt 88%, die relativen Anteile der Isomeren betragen 79% bzw. 21%.

Ein Vergleich der Schmelzpunkte sowie der Infrarotspektren beider Verbindungen legte für die Hauptkomponente (Schmp. 115°C , Azidbande bei 2090 cm^{-1}) eine symmetrische Struktur nahe, während der um 14°C tiefere Schmelzpunkt von 101°C und das Auftreten zweier Azidbanden ($2110, 2100\text{ cm}^{-1}$) im IR-Spektrum des anderen Isomeren für eine unsymmetrische Struktur sprachen.

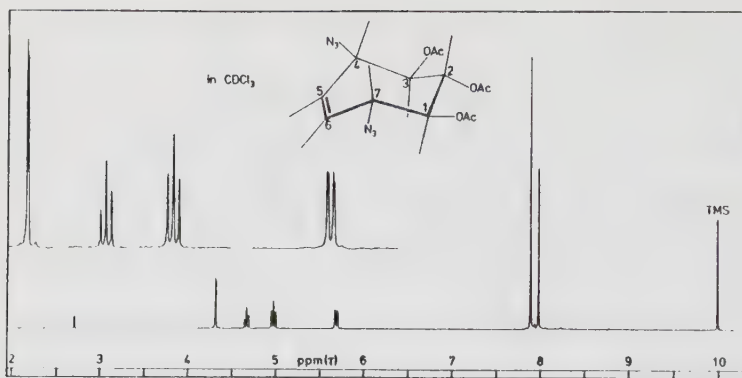


Abb. 13: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 85b

$\tau = 4.32$	AA'XX'	5,6-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 9 \text{ Hz}$
4.67	t	2-H	
4.97	dd	1,3-H	$J_{3,4} = J_{1,7} = 10 \text{ Hz}$
5.69	AA'XX'	4,7-H	
7.88	s	O-COCH ₃	
7.97	s	O-COCH ₃	

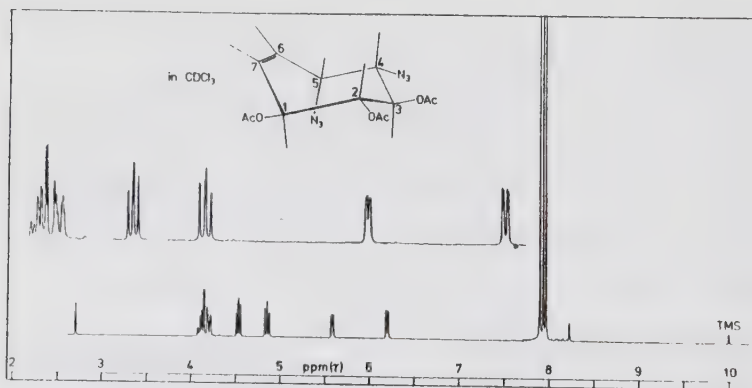
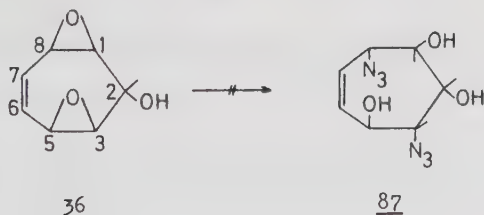


Abb. 14: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 86b

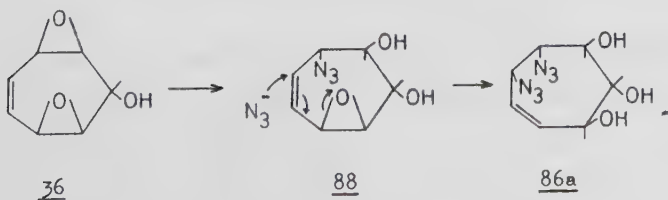
$\tau = 4.09$	ddd	6-H	$J_{5,6} = 5.5 \text{ Hz}; J_{6,7} = 11.5 \text{ Hz}$
4.15	ddd	7-H	
4.19	ddd	1-H	$J_{1,6} = 1 \text{ Hz}; J_{1,7} = 2.5 \text{ Hz}$
4.52	dd	3-H	
4.85	dd	2-H	$J_{5,7} = 1 \text{ Hz}; J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$
5.58	ddd	5-H	$J_{2,3} = 9 \text{ Hz}; J_{3,4} = 7.5 \text{ Hz}$
6.20	dd	4-H	$J_{4,5} = 2 \text{ Hz}$
7.90	s	O-COCH ₃	
7.94	s	O-COCH ₃	
7.97	s	O-COCH ₃	

Bei dem symmetrischen Isomeren handelt es sich nach Aussage des ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 13) um ein Diazido-triacetat, dessen Azid-Substituenten aufgrund der chemischen Verschiebung der dazu geminalen Protonen ($\tau = 5.69$) eindeutig in Nachbarschaft zur Doppelbindung stehen und dem folglich die Struktur 85b zukommt. Die Größe der Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 9 \text{ Hz}$ und $J_{3,4} = 10 \text{ Hz}$ spricht für eine Sessel-Konformation mit all-equatorialer Anordnung der Substituenten.

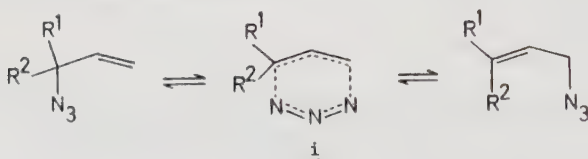
Aus Lage und Multiplizität der Signale für die an Azid-substituierten Kohlenstoffatomen befindlichen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum des unsymmetrischen Isomeren (Abb. 14) geht eindeutig hervor, daß nur eine allylständige Azidgruppe vorliegt, welche zudem der zweiten Azidfunktion benachbart ist. Somit entfällt eine 1,5- (bzw. 3,8-) Addition an 36 unter Bildung von 87.



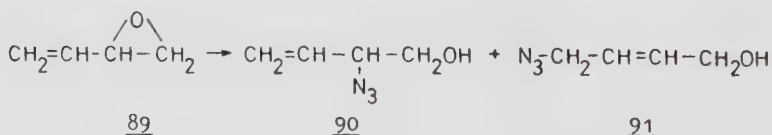
Die vicinale Anordnung der Azid-Substituenten, von denen einer die Allyl-Position besetzt, läßt sich sowohl durch Allylwanderung einer Azidgruppe in 85 als auch durch $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff des Nucleophils an die mögliche Zwischenstufe 88 erklären.



WINSTEIN und Mitarbeiter¹³⁸⁾ studierten als erste die Umlagerungen bei Allylaziden; später wurden diese auch kinetisch untersucht¹³⁹⁾. Dabei wurde ein sechsgliedriger Übergangszustand (i) postuliert. Obwohl die Azidgruppe im Grundzustand eine lineare Anordnung der Stickstoffatome besitzt¹⁴⁰⁾, zeigen Hückel-MO-Rechnungen, daß der Energieunterschied zwischen linearer und gebogener Anordnung wie in i nicht sehr groß ist¹⁴¹⁾.



Den Begriff " S_N2 " für einen "anormalen" bimolekularen Mechanismus bei nucleophilen Substitutionen an Allylsystemen verwendeten schon 1949 KEPNER, WINSTEIN und YOUNG¹⁴²⁾. Einige Jahre später wurde bei der Umsetzung des Butadien-Monoepoxids 89 mit Azid-Ionen neben dem "normalen" Produkt 90 auch der allyl-umgelagerte Azidoalkohol 91 beobachtet¹⁴³⁾.



BORDWELL bezeichnete den konzertierten S_N2' -Mechanismus als "Mythe" und schlug stattdessen Ionenpaar- S_N2' - oder andere alternative Mechanismen für derartige Reaktionen vor¹⁴⁴⁾.

Folgendes Experiment spricht für die Entstehung von 86 aus 85 unter den Reaktionsbedingungen: Beim Erhitzen einer sauberen Probe

von 85b in $[D_4]$ -Methanol konnten nach einiger Zeit 1H -NMR-spektrometrisch die Signale des Isomeren 86b ebenfalls beobachtet werden.

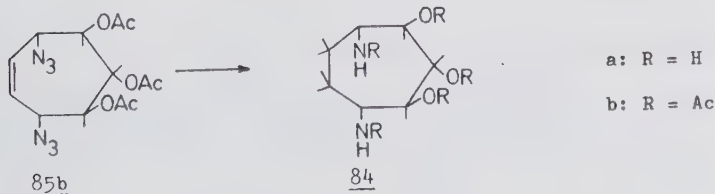
Wegen ihrer leichten Zugänglichkeit aus dem Tropondiepoxyd 32 über den Alkohol 36 stellen die beiden isomeren Diazide 85b und 86b wertvolle Ausgangsprodukte für die gezielte Synthese von Aminocycloheptiten dar.

2.B.4. Umsetzungen des symmetrischen Diazids 85b

2.B.4.1. Hydrierung von 85b

Nach der wenig zufriedenstellenden Synthese von 84 über das Hydrazinaddukt 74 erhofften wir einen besseren Zugang zu diesem Aminocyclit ausgehend von 85b.

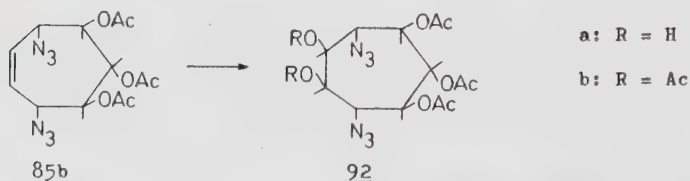
Die katalytische Hydrierung von 85b mit Platindioxid als Katalysator verläuft einheitlich und führt nach Acetylierung quantitativ zu 84b (1H -NMR-Spektrum siehe Abb. 12 Seite 43). Damit ist eine einfache Darstellung dieses Diamino-cycloheptan-triols 84 in präparativen Mengen möglich.



2.B.4.2. Hydroxilierung von 85b

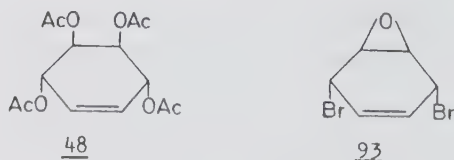
Im Rahmen des Konzepts zur Synthese von Amino-cycloheptan-polyolen strebten wir weitere Vertreter durch Funktionalisierung der Doppelbindung in 85b an.

Die Hydroxilierung zu Diazido-pentahydroxi-cycloheptan-Derivaten wurde als erstes untersucht.



Die Umsetzung von 85b mit Kaliumpermanganat unter den üblichen Bedingungen führt in 82% Ausbeute zu einem kristallinen Produkt (Schmp. 143°C), dessen Elementaranalyse mit den für ein Hydroxilierungsprodukt 92a berechneten Werten gut übereinstimmt. Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 15) ist zwar mit der Struktur 92a vereinbar, zufälligerweise sind jedoch in diesem Lösungsmittel die Signale der Protonen 4(7)-H und 5(6)-H isochron, sodaß die Orientierung der Diol-Gruppierung nicht bestimmt werden kann. Das ^1H -NMR-Spektrum des peracetylierten Derivats 92b zeigt Abb. 16.

Es wurde bei der Aufarbeitung kein Isomeres von 92a gefunden. Diese Tatsache überrascht insofern nicht, als bei der Hydroxilierung vergleichbarer Verbindungen, z.B. 48 und 93, der Angriff ebenfalls immer von der den allylständigen Substituenten abgewandten Seite erfolgt^{88, 145, 146}.



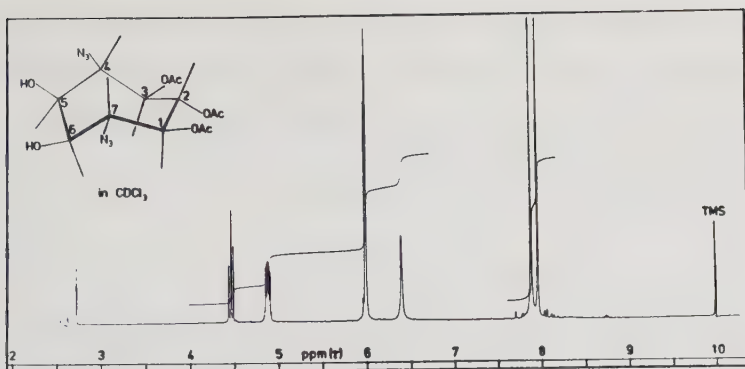


Abb. 15: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 92a

$\tau = 4.46$	t	2-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$
4.88	m	1,3-H	
6.00	m	4,5,6,7-H	
6.39	br.s	OH	
7.88	s	O-COCH_3	
7.96	s	O-COCH_3	

Im Spektrum des Pentaacetats 92b (Abb. 16) ist die Isochronie der Signale der Protonen 4(7)- und 5(6)-H aufgehoben und damit sind weitere Daten zugänglich.

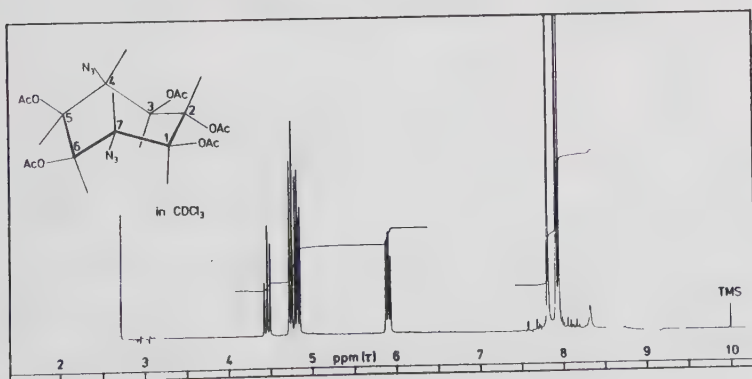
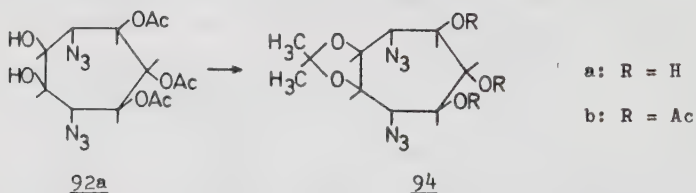


Abb. 16: 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 92b

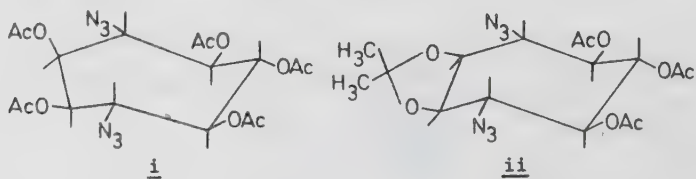
$\tau = 4.47$	t	2-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$
4.74	$\text{AA}'\text{XX}'$	5,6-H	
4.83	dd	1,3-H	$ J_{4,5} + J_{4,6} = 8 \text{ Hz}$
5.91	$\text{AA}'\text{XX}'$	4,7-H	
7.83	s	O-COCH_3	$J_{3,4} = J_{1,7} = 6 \text{ Hz}$
7.93	s	O-COCH_3	
7.96	s	O-COCH_3	

Aus dem AA'-Teil des durch die Protonen 4-, 5-, 6- und 7-H hervorgerufenen AA'XX'-Spektrums ergibt sich: $|J_{4,5} + J_{4,6}| = 8 \text{ Hz}$. Unter der Voraussetzung, daß $J_{4,6}$ klein ist gegenüber $J_{4,5}$, kann dies als Hinweis auf eine trans-Anordnung der Substituenten an C-4 und C-5 (bzw. C-6 und C-7) gewertet werden.

Eine Überführung der Diolfunktion in 92a in das cyclische Ketal 94b erschien uns aus zwei Gründen lohnenswert: Zum einen sollte wegen einer Änderung der Konformation des Moleküls durch "Versteifung" im Acetal-Teil¹⁴⁷⁾ möglicherweise eine genauere Analyse des AA'XX'-Spektrums möglich werden. Zum anderen bietet die basenstabile Acetal-Schutzgruppe die Möglichkeit einer selektiven Verseifung der drei Acetatreste zum Triol 94a, welches als Modellsubstanz für die glykosidische Verknüpfung einer Diaminocycloheptit-Vorstufe mit einem Zuckerrest herangezogen werden könnte.



Die Ketalisierung wurde mit Acetondimethylacetal durchgeführt und ergab 94b in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 167°C . Eine Änderung der Konformation des Moleküls beim Übergang von 92b zu 94b zeigt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 17) in einer Abnahme der Kopplungskonstante $J_{1,2}$ von 9.5 Hz auf 7.5 Hz sowie einer Zunahme von $J_{3,4}$ von 6 Hz auf 9.5 Hz.



Infolge der "Verklammerung" durch den Acetalrest werden die benachbarten Kohlenstoffatome C-4, C-5, C-6 und C-7 in eine koplanare Lage gezwungen, wodurch das Molekül von der Twistessel-Konformation i in die von Cycloheptenderivaten bevorzugte Sessel-Konformation ii übergehen sollte (siehe Kap. 2.B.2. Seite 44).

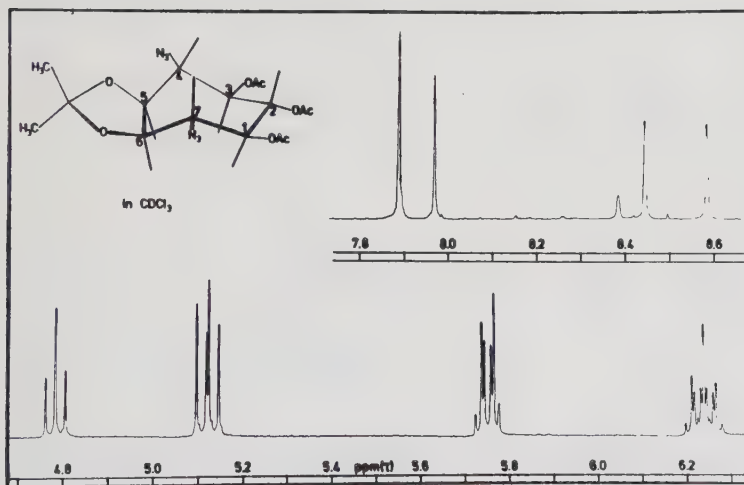


Abb. 17: 360 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 94b

τ = 4.78	t	2-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 7.5 \text{ Hz}$
5.12	dd	1,3-H	
5.75	<u>AA'XX'</u>	5,6-H	$J_{3,4} = J_{1,7} = 9.5 \text{ Hz}$
6.24	<u>AA'XX'</u>	4,7-H	
7.89	s	O-COCH ₃	
7.97	s	O-COCH ₃	
8.45	s	CH ₃	
8.58	s	CH ₃	

Die Analyse des AA'XX'-Spektrums ergibt näherungsweise folgende Werte: $J_{4,5} = J_{6,7} = 9.5 \text{ Hz}$; $J_{5,6} = 7.5 \text{ Hz}$; $J_{4,6} = J_{5,7} = 0 \text{ Hz}$. Der Betrag von 9.5 Hz für die vicinale Kopplungskonstante $J_{4,5}$ spricht für eine trans-Anordnung der Substituenten an C-4 und C-5, wie sie schon bei der Analyse des Spektrums von 92b (Abb. 16) wahrscheinlich wurde.

Nach der Hydroxilierung der Doppelbindung in 85b war für die Darstellung eines Diamino-pentahydroxi-cycloheptanderivats nur noch die Reduktion der Azidfunktionen in 92 zum entsprechenden Diamin notwendig. Hierzu wurde das Pentaacetat 92b katalytisch hydriert (Platindioxid) und das Produkt acetyliert. Das Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts zeigt neben einem Hauptfleck mehrere schwache Zonen, bei denen es sich um nicht vollständig acetylierte Derivate von 95a handeln dürfte. Trotz schichtchromatographischer Reinigung konnte 95b bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden.

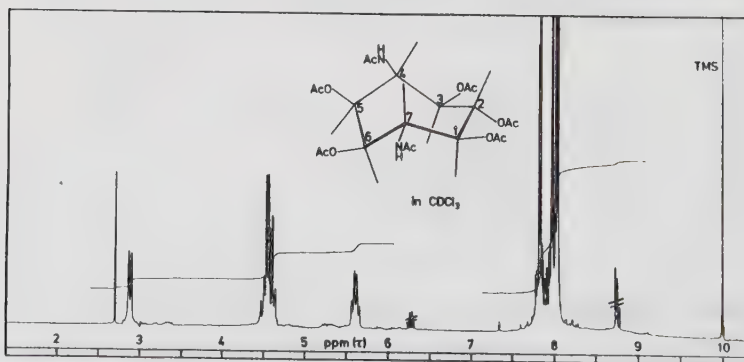
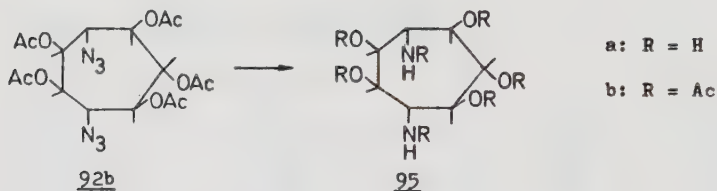
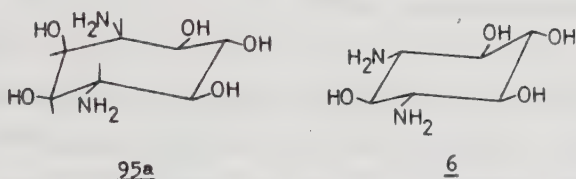


Abb. 18: 270 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 95b

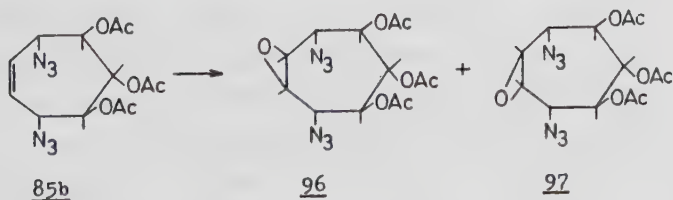
$\tau = 2.87$	d	NH	$J = 8.5 \text{ Hz}$
4.4 - 4.7	m	1,2,3,5,6-H	
5.61	m	4,7-H	$J = 7 \text{ Hz}$
7.83	s	O-COCH ₃	
7.98	s	O-COCH ₃	
8.02	s	O-COCH ₃	
8.04	s	N-COCH ₃	

Die strukturelle Ähnlichkeit des Diaminocycloheptanpentols 95a mit dem Antibiotikabaustein Streptamin (6) wird im direkten Vergleich beider Aminocyclite deutlich. Konnte das Diaminocycloheptantriol 84a formal als ein CH_2 -Homologes des 2-Desoxistreptamins (7) angesehen werden (siehe Seite 44), so stellt 95a formal ein $\text{CH}(\text{OH})$ -Homologes des Streptamins (6) dar.



2.B.4.3. Epoxidierung von 85b

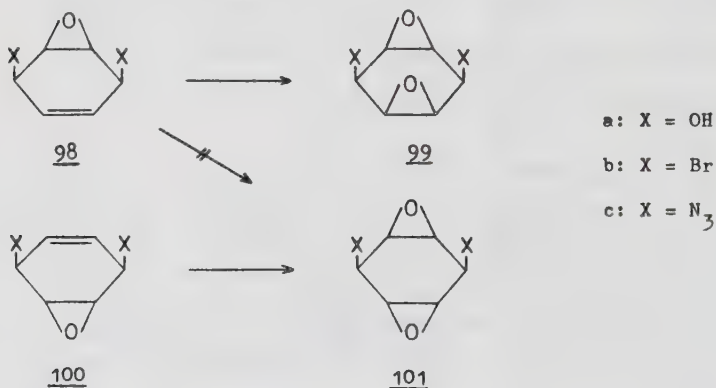
Für die Funktionalisierung der Doppelbindung in 85b bot sich in besonderem Maße auch die Epoxidierung zu 96 und/oder 97 an, da durch nucleophile Substitution des Oxiranringes in einfacher Weise die Einführung weiterer Substituenten möglich sein sollte (siehe Ausblick Kap. 2.B.4.5.).



Während einerseits die Epoxidierung eines Olefins durch Elektrophil-substituenten an der Doppelbindung erleichtert wird¹⁴⁸⁾, nimmt die Wirksamkeit der Persäuren andererseits mit stärker elek-

tronenziehenden Gruppen in hohem Maße zu ^{149, 150}). Besondere Bedeutung für die Epoxidierung reaktionsträger Doppelbindungen erlangte Trifluorperessigsäure ¹⁵¹). Ein Vergleich der Dissoziationskonstanten α -substituierter Carbonsäuren zeigt, daß die elektronenziehende Wirkung der Azido-Gruppe etwa zwischen derjenigen von Brom- und Jod-Substituenten liegt und vergleichbar der des Trifluormethylrests ist ¹⁵²).

Für die quantitative Epoxidierung des Bis-allylalkohols 98a zu 99a ist bereits m-Chlorperbenzoesäure ausreichend ⁹⁸), das entsprechende Dibromid 98b ¹⁵³) und das Diazid 98c ¹⁵⁴) lassen sich jedoch nur mit Trifluorperessigsäure in guten Ausbeuten zu 99b bzw. 99c epoxidieren. In keinem Fall wurde die Bildung des trans-Diepoxids 101 beobachtet. 101a wurde jedoch als einziges Produkt bei der Umsetzung von 100a mit m-Chlorperbenzoesäure in 95% Ausbeute isoliert ¹⁵⁵).



Als Reagens für die Epoxidierung von 85b wählten wir das System Trifluorperessigsäure/Dinatriumhydrogenphosphat. Nach 48 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur war kein Ausgangsprodukt mehr

nachweisbar. Bei der Aufarbeitung wurde in quantitativer Ausbeute ein kristallines Rohprodukt isoliert, welches nach Auskunft des Dünnschichtchromatogramms aus zwei Komponenten bestand. Die Auftrennung erfolgte mittels präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel. In einer Gesamtausbeute von 94% erhielten wir aus Methanol zwei kristalline Verbindungen mit Schmelzpunkt 163°C (59% rel. Anteil) bzw. 199°C (41% rel. Anteil), deren Elementaranalyse mit den für die Epoxide 96 bzw. 97 berechneten Werten ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_7$) übereinstimmt. Die jeweilige Stereochemie folgt aus den Hochfeld- ^1H -NMR-Spektren (Abb. 19 und Abb. 20).

Im Spektrum des zu 59% gebildeten Epoxids (Abb. 19) ist das Resonanzsignal der Protonen 2,6-H ($\tau = 6.45$) gegenüber dem entsprechenden Signal in Abb. 20 ($\tau = 6.02$) um 0.43 ppm diamagnetisch verschoben - eine Folge der Anisotropie des Oxiranringes⁹², wodurch die Zuordnung der Struktur 96 zu dem in Abb. 19 dargestellten ^1H -NMR-Spektrum eindeutig feststeht. Außerdem bilden die Protonen 1-, 2-, 6- und 7-H ein AA'XX'-System, dessen AA'-Teil der Wert $|J_{1,2} + J_{2,7}| = 6.5 \text{ Hz}$ entnommen werden kann. Wie aus Doppelresonanzexperimenten hervorgeht, besteht keine sichtbare Kopplung zwischen den Oxiranprotonen. Unter der Annahme, daß $J_{2,7}$ klein ist gegenüber $J_{1,2}$, läßt sich eine Kopplungskonstante $J_{1,2}$ von ca. 6 Hz gut mit einer trans-Anordnung von 1-H (7-H) und 2-H (6-H) vereinbaren; im Modell von 96 beträgt der Diederwinkel zwischen 1-H und 2-H ca. 130°C .

Im Modell von 97 beträgt dieser Winkel ca. 90° , wofür man nach der Karplus-Beziehung einen Wert für die vicinale Kopplungskonstante nahe 0 Hz erwartet. In Übereinstimmung damit erscheint das Resonanzsignal der Oxiranprotonen von 97 in Abb. 20 als Singulett bei $\tau = 6.62 \text{ ppm}$, das Signal von 2,6-H als Dublett bei $\tau = 6.02 \text{ ppm}$.

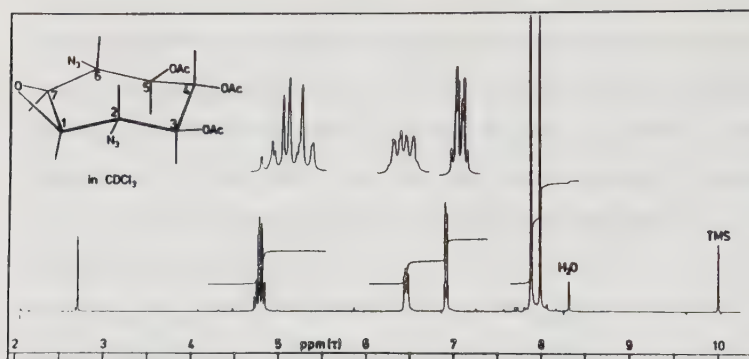


Abb. 19: 360 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 96

$\tau = 4.75$	m	4-H	$ J_{1,2} + J_{2,7} = 6.5 \text{ Hz}$
4.81	m	3,5-H	
6.45	AA'XX'	2,6-H	$J_{2,3} = J_{5,6} = 10 \text{ Hz}$
6.91	AA'XX'	1,7-H	
7.87	s	O-COCH ₃	$J_{1,7} = 0 \text{ Hz}$
7.97	s	O-COCH ₃	

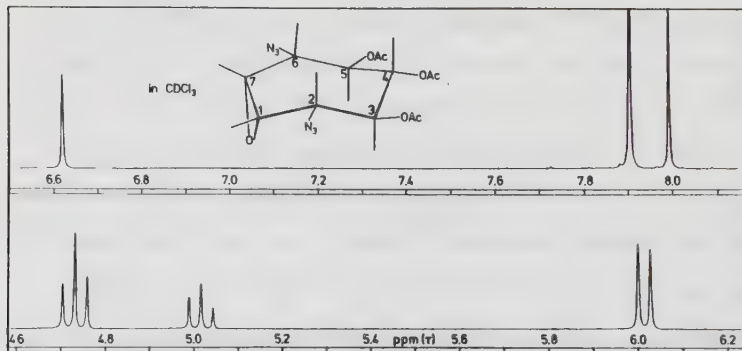


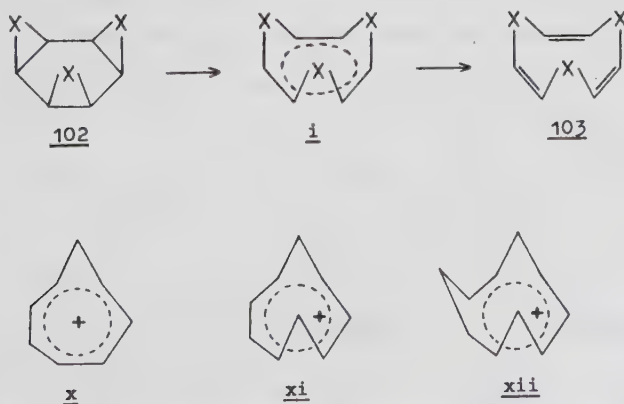
Abb. 20: 360 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 97

$\tau = 4.73$	dd	3,5-H	$J_{2,3} = J_{5,6} = 10 \text{ Hz}$
5.02	t	4-H	
6.02	d	2,6-H	$ J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$
6.62	s	1,7-H	
7.90	s	O-COCH ₃	
7.99	s	O-COCH ₃	

Die guten Ausbeuten bei der Epoxidierung von 85b sowie die Bildung beider Epoxide 96 und 97, deren Trennung auch in präparativem Maßstab möglich ist, bieten günstige Voraussetzungen für deren weitere Umsetzung in verschiedene Richtungen (siehe Schema 1 in Kap. 2.B.4.5.).

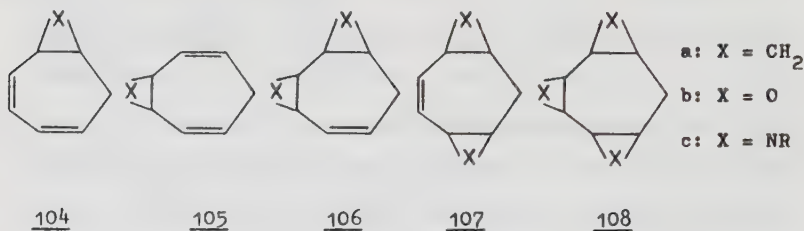
2.B.4.4. Versuch zur Synthese eines Diaza-bishomo-cycloheptatriens

In unserem Arbeitskreis werden seit Jahren die Synthesemöglichkeiten und Reaktionen von Homobenzolderivaten intensiv studiert⁸²⁾. Von besonderem Interesse ist dabei das Ausmaß der "homoaromatischen" Stabilisierung in dem "tris-homobenzoiden" Übergangszustand (i) der Reaktion 102 $\rightarrow$ 103, nicht zuletzt deshalb, weil zwar Mono- und Bishomotropylium-Kationen (x, xi) als solche identifiziert wurden^{156, 157)}, die dreifach Perimeter-unterbrochenen Trishomotropyliumionen (xii) jedoch bisher trotz mehrfacher Anläufe nicht nachgewiesen werden konnten¹⁵⁸⁾.

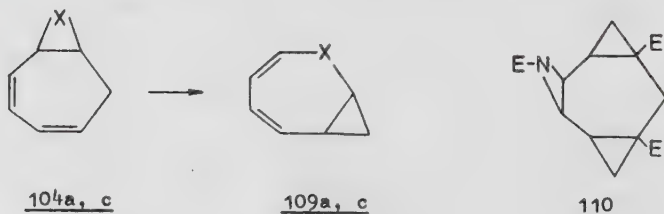


Sowohl Kinetik als auch Thermodynamik dieser electrocyclischen Prozesse werden nachhaltig durch die Natur von "X" beeinflusst. Im allgemeinen nimmt die Bereitschaft heterocyclischer Dreiringe zur Teilnahme an pericyclischen Reaktionen in der Reihenfolge Aziridin ($\approx$ Cyclopropan) > Oxiran > Thiiran ab^{82, 159 - 164}). Das Verhalten des Aziridins ist dabei stark von der Substitution am Stickstoff abhängig¹⁵³).

Die Thermolyse von Mono-, Bis- und Trishomo-cycloheptatrienen 104 - 108 bildet den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen^{160 - 162, 165 - 168}).



Während 104b bei der Thermolyse eine Ringspaltung zum Hepta-2,4,6-trienal erleidet, erfahren 104a und 104c eine Butadienyl/Cyclopropyl- bzw. Butadienyl/Aziridin-Umlagerung zu 109a bzw. 109c.



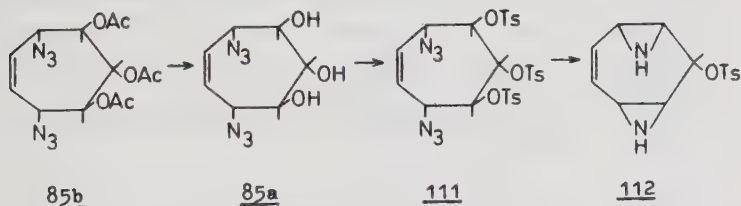
E = CO₂CH₃

DETTY und PAQUETTE fanden bei der Thermolyse des trans-Bishomocycloheptatriens 107a eine einheitliche Isomerisierung zum cis-

1,3,6-Cyclononatrien, während sich alle sechs anderen möglichen Bis- und Trishomocycloheptatriene bei höheren Temperaturen unspezifisch zersetzten¹⁶⁵⁾.

Ebenfalls nicht einheitlich zersetzt sich das cis-Aza-tris- σ -homotropiliden 110 unter Thermolysebedingungen¹⁶²⁾.

Neben den Umsetzungen zu polyfunktionellen Aminocycloheptiten bot sich 85b auch als Ausgangsprodukt für die Synthese eines bislang unbekannten Diaza-bishomo-cycloheptatrien-Derivats 112 auf dem Weg 85b $\rightarrow$ 85a $\rightarrow$ 111 $\rightarrow$ 112 an.



Die Verseifung des Triacetats 85b zum Triol 85a wurde durch Versetzen einer methanolischen Lösung von 85b mit katalytischen Mengen Natriummethanolat durchgeführt. Das Protonenresonanzspektrum von 85a zeigt Abb. 21.

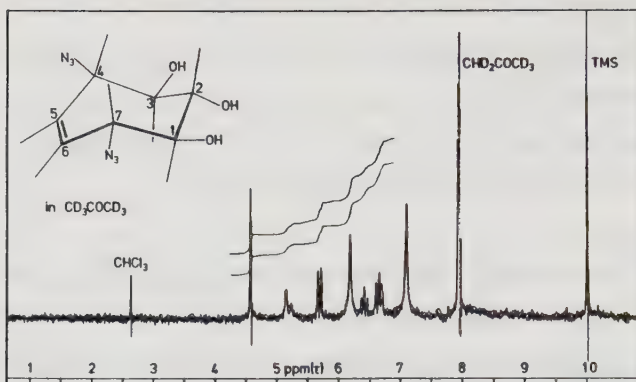


Abb. 21: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 85a

$\tau = 4.56$	<u>AA'</u> XX'	5,6-H
5.13	m	2-OH
5.69	m	1,3-H
6.18	m	1,3-OH
6.41	m	2-H
6.66	AA' <u>XX'</u>	4,7-H

Wir versuchten die Tosylierung von 85a zunächst in der üblichen Weise mit p-Toluolsulfonsäurechlorid/Pyridin¹⁶⁹⁾. Bei Vorversuchen konnte nach ein bzw. drei Tagen Reaktionszeit ^1H -NMR-spektroskopisch jeweils nur eine Tosylgruppe im Molekül nachgewiesen werden.

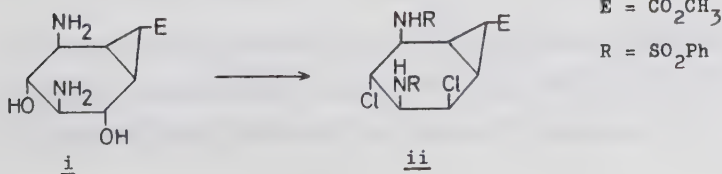
Deshalb wurde der Tosylierungsansatz 8 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen (eine Erhöhung der Reaktionstemperatur kam wegen der Empfindlichkeit von 85a als Bis-allylazid nicht in Frage). Eine Probe des uneinheitlichen Rohprodukts (DC-Kontrolle) wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei ein Vergleich der Signalintensitäten von Olefinsignal und demjenigen der Methylgruppe des Tosylrests wiederum die Anwesenheit nur einer Tosylgruppe im Molekül zeigte. Möglicherweise trat als Nebenreaktion eine Substitution bereits tosylierter Hydroxylgruppen durch Chloridionen

ein.* Eine weitere Untersuchung des Rohprodukts wurde nicht durchgeführt.

Die dreifache Tosylierung von 85a gelang unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäureanhydrid/Pyridin. Nach 7-tägiger Umsetzung konnte durch Säulenchromatographie aus dem schwarzen Rohprodukt neben überschüssigem Tosylanhydrid als einziges eluierbares Produkt das gewünschte Tritosylat 111 in 73%iger Ausbeute isoliert werden. Aus Methylenchlorid/Tetrachlorkohlenstoff und nach längerem Stehenlassen bei -30°C erhält man 111 in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 45°C . Sowohl in Substanz als auch in verdünnter Lösung zersetzt sich 111 allmählich unter Braunfärbung und ist damit ungleich empfindlicher als das entsprechende Triacetat 85b.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 111 (Abb. 22) ist demjenigen des Triacetats 85b (Abb. 13) sehr ähnlich, auffallend ist nur die deutliche Abnahme der Kopplungskonstanten, was auf eine andere Vorzugskonformation von 111 wegen der sperrigen Substituenten zurückzuführen ist.

* Diese Erklärung wird gestützt durch eine Beobachtung von D. BURGER, welcher bei der Umsetzung des Diols i mit Benzolsulfonylchlorid/Pyridin als einziges Produkt das Dichlorid ii isolierte¹⁷⁰⁾.

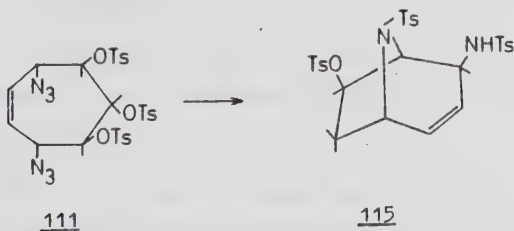


aktionen bzw. Zersetzung zu vermeiden.

Nach mehrfacher verlustreicher Chromatographie an Kieselgel und Aluminiumoxid isolierten wir ein farbloses Öl, welches aus Chloroform/Methanol zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Ausbeute an Kristallen vom Schmelzpunkt $160 - 163^{\circ}\text{C}$ beträgt ca. 26%. Weitere Bestandteile des komplexen Produktgemisches (DC) konnten bisher weder rein abgetrennt noch charakterisiert werden. Durch Variationen in der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches versprechen wir uns bei zukünftigen Versuchen nähere Auskunft über dessen Zusammensetzung.

Die Identifizierung des kristallinen Produkts bereitete einige Schwierigkeiten, gelang aber durch Analyse des $360\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb. 23) unter Zuhilfenahme mehrerer Doppelresonanzexperimente.

Danach handelt es sich bei dieser Verbindung nicht um 112b oder ein anderes Produkt mit Aziridinstruktur, sondern um das 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat 115.



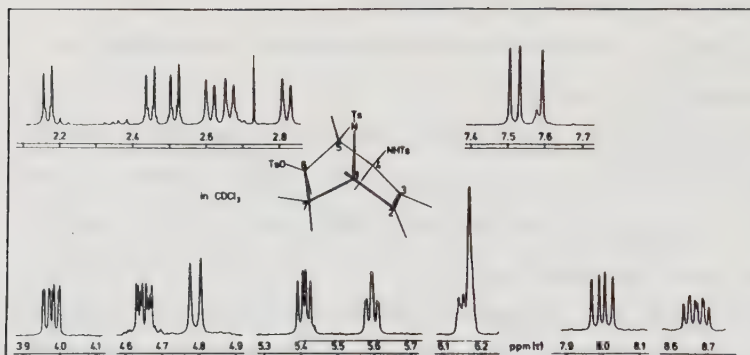


Abb. 23: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 115

τ = 2.17; 2.44; 2.51	m	12 arom. Tosyl-H
2.61; 2.66; 2.82	s	3 Tosyl-CH ₃
7.51; 7.53; 7.59	ddd	2-H
3.97	ddd	3-H
4.65	d	NH
4.79	dd	6-H
5.40	ddd	1-H
5.59	ddd	4-H
6.12	m	5-H
6.17	ddd	7-H (endo)
8.00	ddd	7'-H (exo)
8.67		

$$J_{1,2} = 6 \text{ Hz}; J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}; J_{3,4} = 4.5 \text{ Hz}$$

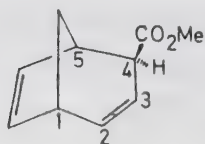
$$J_{4,5} = 2 \text{ Hz}; J_{5,6} = 0 \text{ Hz}; J_{6,7} = 7.5 \text{ Hz}$$

$$J_{7,7'} = 13.5 \text{ Hz}; J_{1,7} = 0 \text{ Hz}; J_{1,7'} = 6 \text{ Hz}$$

$$J_{6,7'} = 5 \text{ Hz}; J_{1,5} = 1.5 \text{ Hz}; J_{3,5} = 1.8 \text{ Hz}$$

$$J_{2,4} = 1 \text{ Hz}; J_{4,\text{NH}} = 10.5 \text{ Hz}$$

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 6 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ und $J_{3,4} = 4.5 \text{ Hz}$ mit den entsprechenden Werten im System i¹⁷²⁾ spricht ebenfalls für die Struktur 115.



i

$$J_{1,2} = 6.4 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3} = 9.6 \text{ Hz}$$

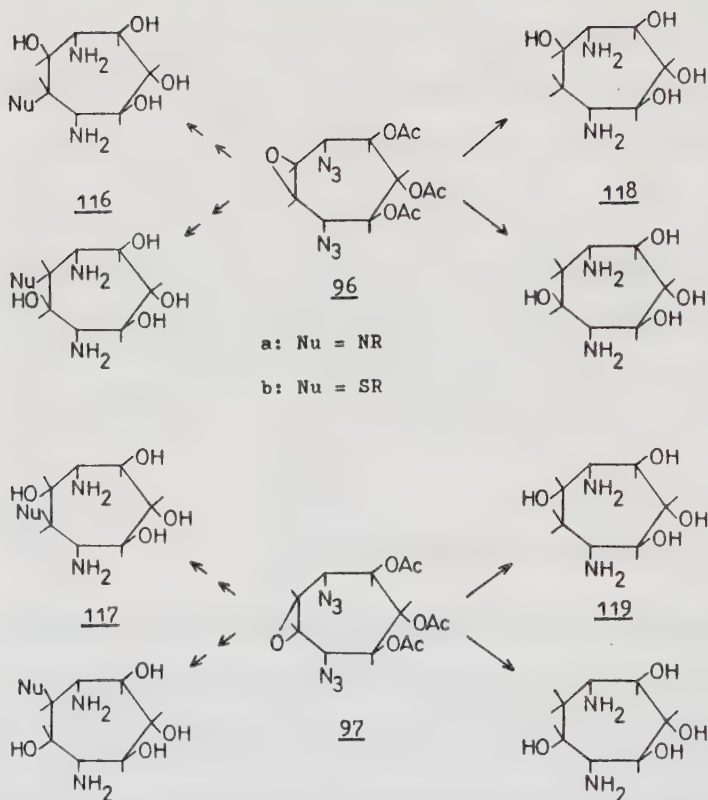
$$J_{3,4} = 3.7 \text{ Hz}$$

Für die Bildung von 115 haben wir folgende Erklärung: nach Reduktion einer (oder beider) Azidgruppen trat anstelle der gewünschten Aziridincyclisierung die energetisch günstigere transannuläre 1,4-Überbrückung zum 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-System ein. Danach bestand für die zweite Aminfunktion keine Möglichkeit der intramolekularen Substitution einer transständigen Toluolsulfonylgruppe mehr. Diese endo-ständige Tosylgruppe an C-7 ist zudem sterisch sehr wenig abgeschirmt und wurde unter den Reaktionsbedingungen (großer Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid) reduktiv entfernt. Im letzten Schritt der Umsetzung wurden sowohl die primäre Aminogruppe an C-4 als auch der Brücken-Stickstoff tosyliert.

2.B.4.5. Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend vom Diazidotriacetat 85b konnten mit 84 ein CH₂-Homologes und mit 95 ein CH(OH)-Homologes der beiden wichtigen Antibiotikabausteine 2-Desoxistreptamin (7) bzw. Streptamin (6) synthetisiert werden. Die Epoxidierung von 85b führte in guten Ausbeuten zu den isomeren Epoxiden 96 und 97, welche wertvolle Ausgangsprodukte für die gezielte Synthese einer Reihe weiterer Aminocycloheptite darstellen (siehe Schema 1).

Durch nucleophile Substitution des Oxiranringes in 96 bzw. 97 sollte beispielsweise die Einführung eines weiteren Stickstoff-Substituenten mit dem Ziel der Darstellung von Triaminocycloheptantetrolen 116a und 117a möglich sein, welche jeweils als Racemate auftreten.



Schema 1: Möglichkeiten zur Synthese von Aminocycloheptiten
ausgehend von 96 und 97

Die reduktive Spaltung der Epoxidfunktion in 96 und 97 sollte einen Einstieg in die Reihe der cis-1,4-Diamino-cycloheptantetrele 118 und 119 ermöglichen. 118 kann je nach der Betrachtungsweise entweder als CH_2 -Homologes von Streptamin (6) oder als $\text{CH}(\text{OH})$ -Homologes von 2-Desoxistreptamin (7) angesehen werden. Analoges gilt für

119 bezogen auf die Aminocyclite 2-epi-Streptamin und wiederum 2-Desoxistreptamin.

Durch Umsetzung von 96 und 97 mit Schwefel-Nucleophilen sollten die Diamino-monothia-cycloheptantetrole 116b und 117b zugänglich sein, durch deren reduktive Entschwefelung¹⁵⁹⁾ man wiederum zu den Desoxiverbindungen 118 und 119 gelangen kann.

Infolge der symmetrischen Struktur der Epoxide 96 und 97 tritt bei der nucleophilen Substitution der Oxiranringe jeweils nur ein Öffnungsprodukt (als Racemat) auf, wodurch langwierige Trennprobleme nicht auftauchen. Aus diesem Grund kommt den Verbindungen 96 und 97 bei der gezielten Synthese weiterer Aminocycloheptite besondere Bedeutung zu.

Die Überführung des Diazids 85b über das Tritosylat 111 in ein Derivat des bisher unbekannten Diaza-bishomo-cycloheptatriens 34 gelang nicht; als bisher einziges Produkt wurde das 8-Azabicyclo-[3.2.1]oct-2-en-Derivat 115 isoliert.

Unser nächstes Ziel ist die Umsetzung des Diazidotriols 85a mit Triphenylphosphin; nach dieser Methode gelang vor kurzem einer israelischen Arbeitsgruppe die Synthese unsubstituierter Aziridine in guten Ausbeuten aus trans-2-Azidoalkoholen¹⁷³⁾.

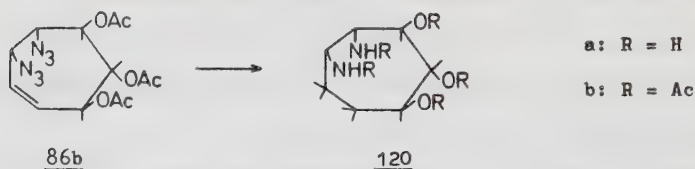
2.B.5. Umsetzung des unsymmetrischen Diazids 86b

Nachdem sich das symmetrische Diazidotriacetat 85b als geeignetes Ausgangsprodukt für die Synthese einer Reihe von Diaminocycloheptiten sowie als Vorstufe für Triaminocycloheptite erwiesen hatte,

waren analoge Umsetzungen mit dem unsymmetrischen Isomeren 86b naheliegend. Auf diese Weise sollte sich ein Zugang zu cis-1,2-Diaminocycloheptiten sowie weiteren Triamino-Derivaten eröffnen (siehe Schema 2 in Kap. 2.B.5.4.).

2.B.5.1. Hydrierung von 86b

Die katalytische Hydrierung von 86b mit Platindioxid als Katalysator führt nach Acetylierung zum Pentaacetat 120b. Entsprechend der fehlenden Symmetrie kann dieses sehr viel schlechter zur Kristallisation gebracht werden als das symmetrische Isomere 84b. Durch Entfernen des Lösungsmittels einer CCl_4 -Lösung von 120b im Vakuum fällt dieses als farbloser, fester Schaum an.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 120b (Abb. 24) ist wenig informativ; deutlich erkennbar sind lediglich die NH-Signale zweier unterschiedlicher Acetamidogruppen sowie der zugehörigen Ringprotonen 4-H und 5-H, von denen das bei tieferem Feld erscheinende Signal ($\tau = 5.53$) aufgrund des Kopplungsmusters eindeutig 4-H zugeordnet werden kann.

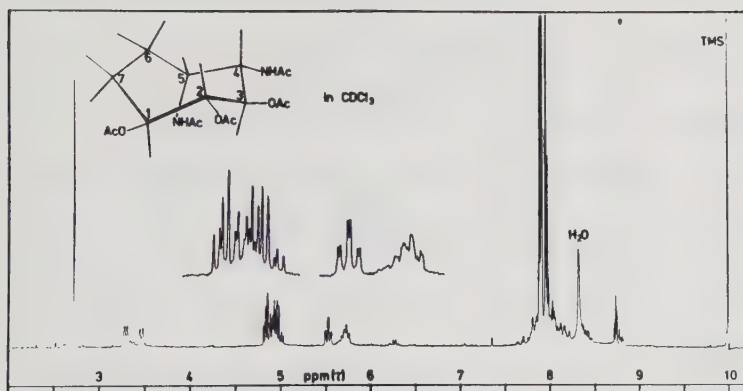
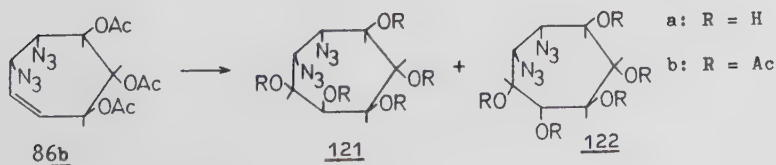


Abb. 24: 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 120b

$\tau = 3.30$	d	NH	$J = 8 \text{ Hz}$
3.46	d	NH	$J = 8 \text{ Hz}$
4.80 - 5.03	m	1,2,3-H	
5.53	ddd	4-H	
5.72	m	5-H	$J_{3,4} = 10.5 \text{ Hz}$
7.89	s	O-COCH $_3^*$	
7.92	s	N-COCH $_3^*$	$J_{4,5} = 2 \text{ Hz}$
7.93	s	N-COCH $_3^*$	
7.96	s	O-COCH $_3^*$	
7.8 - 8.5	m	6,7-H	*vertauschbar

2.B.5.2. Hydroxilierung von 86b

Bei der Umsetzung von 86b mit Kaliumpermanganat war mit einem weniger einheitlichen Verlauf der Reaktion zu rechnen als bei derselben Umsetzung von 85b, da nunmehr die allylständigen Substituenten trans-ständig zueinander sind und keine eindeutige Bevorzugung des Angriffs des Permanganations von einer Seite zu erwarten ist.



Das analytische Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts wies auf die Bildung von zwei Produkten hin. Das nach der Aufarbeitung und Acetylierung erhaltene Gemisch (75% Gesamtausbeute) konnte durch Chromatographie (Säule, DC) in präparativem Maßstab nicht getrennt werden. Aus Methanol kristallisieren beide Verbindungen in unterschiedlichen Kristallformen, sodaß durch mechanisches Verlesen der Kristalle zunächst eine Anreicherung jedes Isomeren und durch anschließende fraktionierte Kristallisation deren Reinisolierung möglich war.

Dem schwerer löslichen Isomeren (Schmp. 170°C , rel. Anteil ca. 65%) ordnen wir nach Auswertung des Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 25) die Struktur 121b zu, in welcher der Angriff des Permanganations von der den Azid-Substituenten abgewandten Seite erfolgte. Dafür sprechen die große Kopplungskonstante $J_{1,7} = 9.5 \text{ Hz}$ für eine trans-Kopplung und der Wert von $J_{2,3} = 1 \text{ Hz}$ für eine cis-Kopplung. Das ^1H -NMR-Spektrum des anderen Isomeren (Abb. 26), welches einen Schmelzpunkt von 90°C besitzt und zu ca. 35% (rel. Anteil) gebildet wurde, ist mit der Struktur 122b gut vereinbar. Die kleinere cis-Kopplung tritt hier zwischen 1-H und 7-H auf ($J_{1,7} = 3 \text{ Hz}$), während die trans-Anordnung der Substituenten an C-2 und C-3 durch die Kopplungskonstante $J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$ gestützt wird.

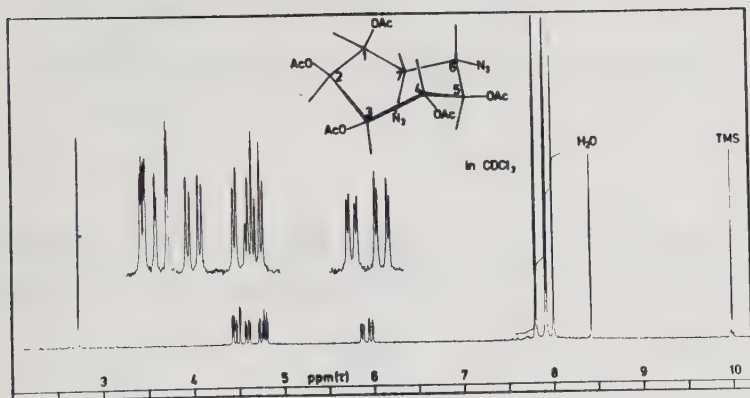


Abb. 25: 250 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 121b

$\tau = 4.43$	dd	2-H	$J_{1,2} = 3 \text{ Hz}; J_{2,3} = 1 \text{ Hz}$
4.49	dd	3-H	
4.60	dd	1-H	$J_{3,4} = 9 \text{ Hz}; J_{4,5} = 2.5 \text{ Hz}$
4.74	dd	4-H	
4.80	dd	5-H	$J_{5,6} = 6 \text{ Hz}; J_{6,7} = 2 \text{ Hz}$
5.87	dd	6-H	
5.96	dd	7-H	$J_{1,7} = 9.5 \text{ Hz}$
7.79; 7.80; 7.91	s	O-COCH ₃	
7.92; 8.00			

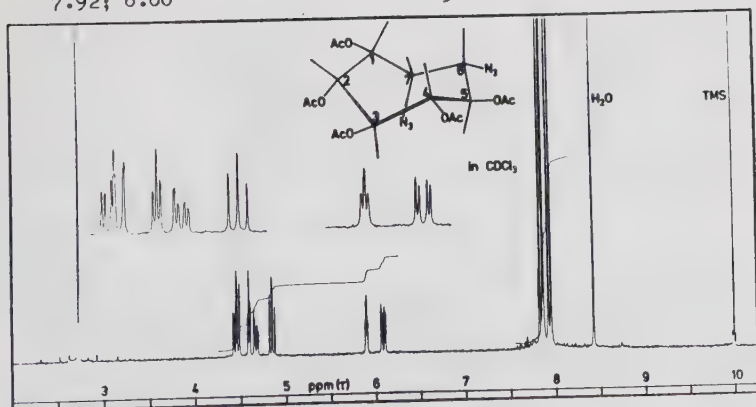
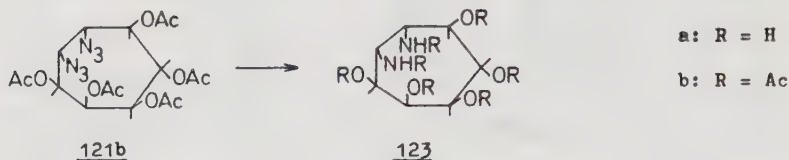


Abb. 26: 250 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 122b

$\tau = 4.46$	dd	5-H	$J_{1,2} = 3 \text{ Hz}; J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$
4.47	dd	3-H	
4.60	dd	1-H	$J_{3,4} = 7.5 \text{ Hz}; J_{4,5} = 7.5 \text{ Hz}$
4.67	ddd	2-H	
4.85	dd	4-H	$J_{5,6} = 9 \text{ Hz}; J_{6,7} = 2.5 \text{ Hz}$
5.90	ddd	7-H	
6.08	dd	6-H	$J_{1,7} = 3 \text{ Hz}; J_{2,7} = 1 \text{ Hz}$
7.84; 7.87; 7.88	s	O-COCH ₃	
7.93; 7.96			

Die Hydrierung der Diazido-pentaacetate 121b und 122b zu den entsprechenden Diamino-Verbindungen erfolgte wie üblich mit Platindioxid als Katalysator, die Produkte wurden als peracetylierte Derivate 123b bzw. 124b charakterisiert.



123b fällt in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 250°C an. Die Werte der Kopplungskonstanten $J_{1,7} = 9 \text{ Hz}$ und $J_{2,3} = 1.5 \text{ Hz}$ im ^1H -NMR-Spektrum von 123b (Abb. 27) stimmen mit den entsprechenden Werten im Spektrum des Diazids 121b (Abb. 25) praktisch überein.

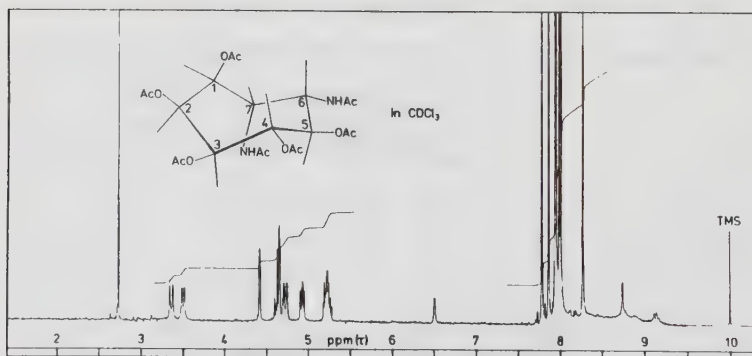
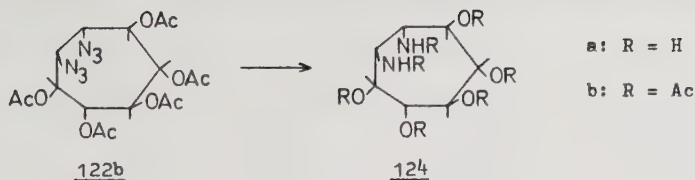


Abb. 27: 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 123b

$\tau = 3.36$	d	NH	$J = 9 \text{ Hz}; J = 8.5 \text{ Hz}$
3.50	d	NH	
4.43	dd	2-H	$J_{1,2} = 2.5 \text{ Hz}; J_{2,3} = 1.5 \text{ Hz}$
4.64	AB	4-H	
4.67	AB	3-H	$J_{3,4} = 8 \text{ Hz}; J_{4,5} = 5 \text{ Hz}$
4.73	dd	1-H	
4.93	ddd	5-H	$J_{5,6} = 7.5 \text{ Hz}; J_{1,7} = 9 \text{ Hz}$
5.23	m	6,7-H	
7.78; 7.87; 7.95	s	O-COCH ₃ ; N-COCH ₃	
7.99; 8.01; 8.20			



124b wurde bisher nicht kristallin erhalten; das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abb. 28 wiedergegeben.

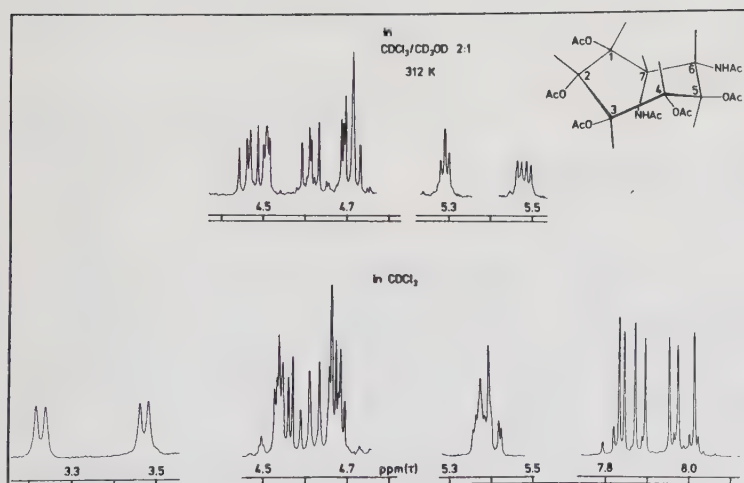


Abb. 28: 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 124b

in CDCl_3 :

$\tau = 3.22$	d	NH	$J = 8 \text{ Hz}$
3.47	d	NH	$J = 7 \text{ Hz}$
7.83; 7.85; 7.87; 7.90	s	O-COCH ₃ ; N-COCH ₃	
7.95; 7.98; 8.01			

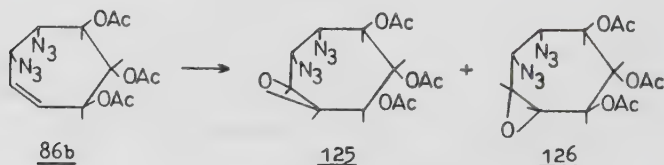
in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} 2 : 1$:

$\tau = 4.46$	dd	3-H	$J_{1,2} = 2 \text{ Hz}; J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$
4.51	dd	1-H	
4.61	dd	5-H	$J_{3,4} = 7 \text{ Hz}; J_{4,5} = 6.5 \text{ Hz}$
4.70	dd	2-H	
4.72	dd	4-H	$J_{5,6} = 8 \text{ Hz}; J_{6,7} = 3.5 \text{ Hz}$
5.29	dd	7-H	
5.48	dd	6-H	$J_{1,7} = 3.5 \text{ Hz}$

In [D]-Chloroform als Lösungsmittel überlagern sich die Signale der an O- bzw. an N-substituierten Kohlenstoffatomen befindlichen Ringprotonen so stark, daß eine Zuordnung im einzelnen nicht möglich ist. Durch Zugabe des halben Volumenanteils an [D₄]-Methanol kann eine vollständige Separierung dieser Signale erreicht und damit eine eindeutige Zuordnung vorgenommen werden. Nunmehr können dem Spektrum die einzelnen Kopplungskonstanten entnommen werden; ein Vergleich von $J_{1,7} = 3.5$ Hz und $J_{2,3} = 9.5$ Hz zeigt die gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Werten für das Diazid 122b (Abb. 26).

2.B.5.3. Epoxidierung von 86b

Nachdem die Epoxidierung des symmetrischen Diazids 85b in guten Ausbeuten zu den isomeren Epoxiden 96 und 97 geführt hatte, wendeten wir diese Reaktion im folgenden auch auf 86b an, um auf diese Weise zu Vorstufen für die Synthese weiterer 1,2-Diamino-cycloheptite zu gelangen (siehe Schema 2 in Kap. 2.B.5.4.).



Als Reagens wurde wiederum das System Trifluorperessigsäure/Dinatriumhydrogenphosphat verwendet. Laut Dünnschichtchromatogramm entstehen zwei Produkte. Nach üblicher Aufarbeitung und präparativer Schichtchromatographie isolierten wir in 85% Gesamtausbeute die Epoxide 125 (Schmp. 102°C, 76% rel. Anteil) und 126 (Schmp.

127°C, 24% rel. Anteil). Die ^1H -NMR-Spektren zeigen Abb. 29 und Abb. 30.

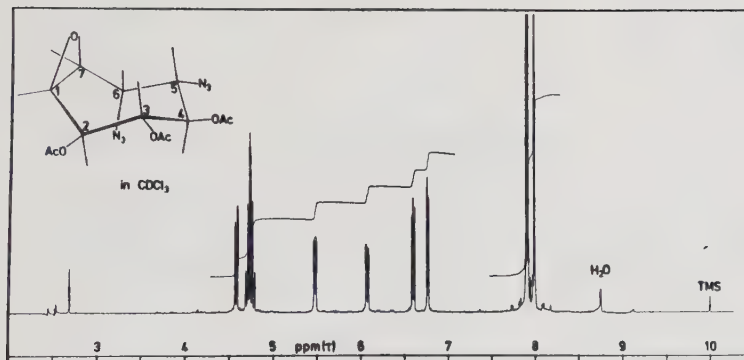


Abb. 29: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 125

$\tau = 4.56$	d	2-H	$J_{1,2} = 0 \text{ Hz}; J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$
4.70	AB	3-H*	$J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}; J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$
4.75	AB	4-H*	$J_{5,6} = 2 \text{ Hz}; J_{6,7} = 6 \text{ Hz}$
5.46	dd	6-H	$J_{1,7} = 4.5 \text{ Hz}$
6.06	dd	5-H	
6.58	dd	7-H	
6.75	d	1-H	
7.86; 7.88	s	O-COCH ₃	*vertauschbar
7.96			

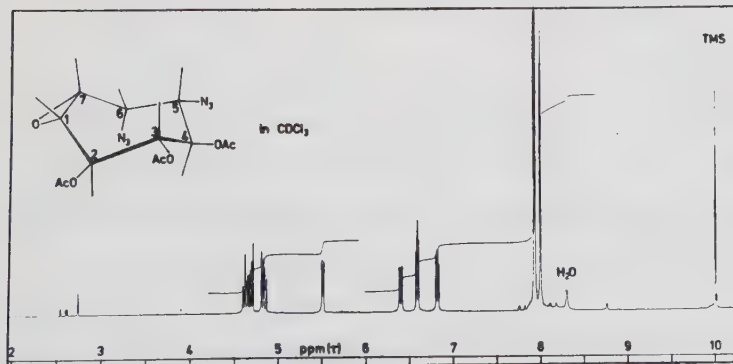


Abb. 30: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 126

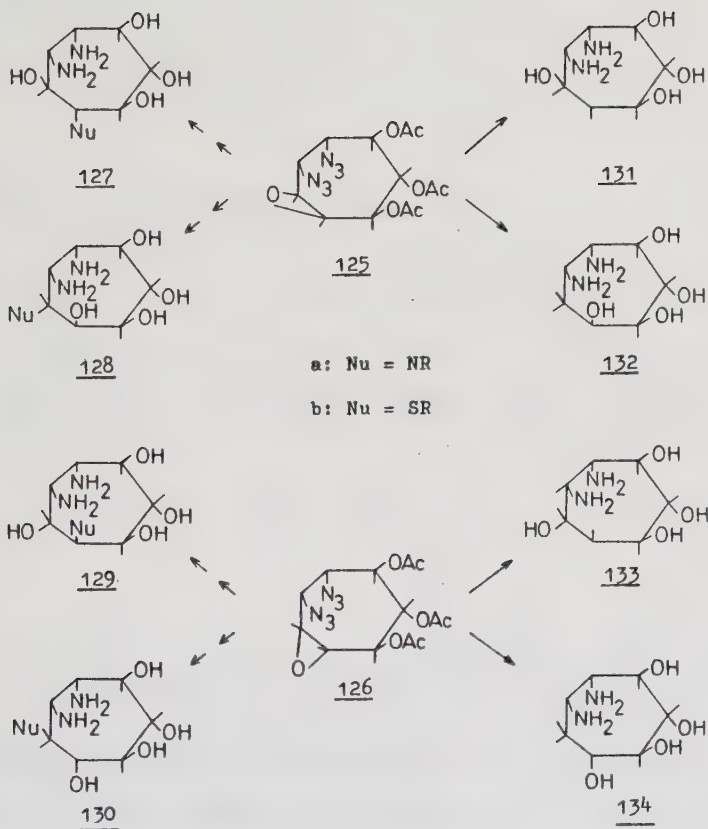
$\tau = 4.60$	dd	4-H	$J_{1,2} = 5.5 \text{ Hz}; J_{2,3} = 11 \text{ Hz}$
4.66	dd	2-H	$J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}; J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$
4.81	dd	3-H	$J_{5,6} = 1.5 \text{ Hz}; J_{6,7} = 5 \text{ Hz}$
5.48	dd	6-H	$J_{1,7} = 4.5 \text{ Hz}$
6.37	dd	5-H	
6.56	dd	7-H	
6.78	dd	1-H	
7.91; 7.92	s	O-COCH ₃	
7.98			

Der Vergleich der Hochfeld- ^1H -NMR-Spektren von 125 (Abb. 29) und 126 (Abb. 30) legt die Stereochemie dieser Epoxide fest. Die Unterscheidung bei sonst wenig signifikanten Unterschieden und die Zuordnung der Struktur 125 zu Abb. 29 stützt sich vor allem darauf, daß für die Protonen 1-H und 2-H jeweils nur ein Dublett gefunden wird und somit die Kopplungskonstante $J_{1,2}$ ca. 0 Hz beträgt. Dieser Wert ist mit dem am Molekülmodell von 125 ablesbaren Diederwinkel von 90° zwischen diesen Protonen gut vereinbar. Für 3-H und 4-H wird ein zusätzlich aufgespaltenes AB-Spektrum registriert.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 126 (Abb. 30) finden wir dagegen $J_{1,2} = 5.5$ Hz. Überraschenderweise wirkt sich die Änderung der Stereochemie an C-1 und C-7 von 125 zu 126 auf die Größe der Kopplungskonstante $J_{6,7}$ kaum aus ($J_{6,7} = 5$ Hz in 126 gegenüber 6 Hz in 125).

2.B.5.4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Diazid 86b eignet sich ebenso als Ausgangsprodukt für die gezielte Synthese von Aminocycloheptiten wie zuvor schon 85b. Neben der Didesoxiverbindung 120b konnten die Diazido-pentahydroxycycloheptan-Derivate 121b und 122b sowie daraus die entsprechenden Diaminoverbindungen 123b und 124b dargestellt werden. Durch die in guten Ausbeuten verlaufende Epoxidierung von 86b sind die Epoxide 125 und 126, deren Trennung keine Schwierigkeiten bereitete, als wertvolle Zwischenprodukte für weitere Synthesen zugänglich (siehe Schema 2).



Schema 2: Möglichkeiten zur Synthese von Aminocycloheptiten
ausgehend von 125 und 126

Über die Substitution mit geeigneten N-Nucleophilen sollten aus 125 und 126 je zwei isomere Triaminocycloheptantetrole (127a und 128a bzw. 129a und 130a) sowie durch hydrogenolytische Spaltung des Oxiranringes die vier isomeren Diaminocycloheptantetrole 131 - 134 zugänglich sein. Die Umsetzung von 125 und 126 mit Schwefel-

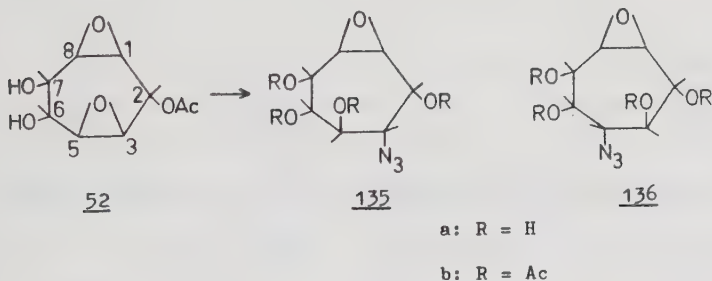
nucleophilen zu den Monothia-Verbindungen 127b - 130b und deren reduktive Entschwefelung zu 131 - 134 ist als Umweg, welcher möglicherweise eine selektivere Reaktionsführung gestattet, in Betracht zu ziehen.

Prinzipiell soll zu den in Schema 2 aufgezeigten Synthesemöglichkeiten gesagt werden, daß bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische mit erheblichen Trennproblemen gerechnet werden muß. Inwieweit bei diesen Umsetzungen eine gewisse Regioselektivität der Substitutionsreaktionen die Isolierung einzelner Isomeren erleichtert, bleibt abzuwarten.

2.B.6. Synthese Mono-N-substituierter Cycloheptan-polyole

Die Kapitel 2.B.1. und 2.B.3. behandelten die von 36 ausgehende Synthese von Diamino- bzw. Diazido-cycloheptan-Derivaten. In keinem Fall konnten dabei Monosubstitutionsprodukte nachgewiesen oder isoliert werden, aus welchen sich die Darstellung von Monoaminocycloheptiten hätte verwirklichen lassen. Die Existenz der Doppelbindung in 36 und damit das Vorhandensein zweier reaktiver Allyl-Positionen lassen diesen Sachverhalt ver-

ständig erscheinen. Ob nach dem Entfernen der Doppelbindung durch Hydroxilierung eine gezielte Monosubstitution in unserem Diepoxid-System möglich ist, untersuchten wir im folgenden ausgehend von 52. Eine Voraussage, ob der Angriff des Nucleophils aufgrund konformativer Gegebenheiten des Ausgangsprodukts bevorzugt an C-3 oder an C-5 erfolgen würde, war dabei nicht möglich.



Schon erste Vorversuche zeigten, daß die Öffnung nur eines Oxiraninges in 52 bei der Umsetzung sowohl mit äquimolaren Mengen als auch mit überschüssigem Natriumazid die bevorzugte Reaktion ist, sodaß die präparative Herstellung eines Monoazids in Angriff genommen werden konnte.

Hierzu wurde eine methanolische Lösung von 52 mit 4 Äquivalenten Natriumazid und Magnesiumchlorid als Puffer 6 Stunden rückfließend erhitzt. Das nach der Aufarbeitung anfallende ölige Rohprodukt wurde zur Charakterisierung acetyliert. Aus Methanol erhielten wir in 73% Ausbeute eine einheitliche, kristalline Verbindung mit Schmelzpunkt 165°C ; weitere definierte Produkte konnten nicht isoliert werden.

Die Tatsache, daß diese Umsetzung mit derart hoher Selektivität verlief, war nach dem oben Gesagten eher überraschend. Eine Entscheidung zwischen den Strukturen 135b und 136b ergab sich bei der Analyse des Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 31).

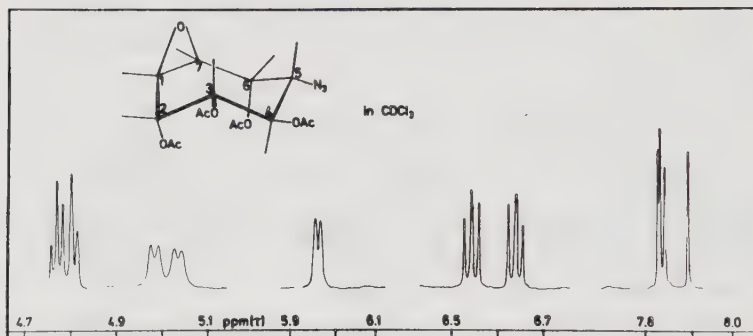


Abb. 31: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 135b

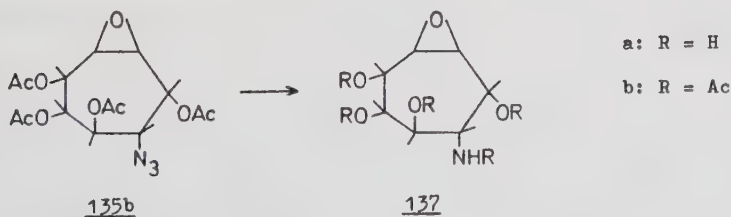
τ = 4.77	dd	4-H	$J_{1,2} = 6 \text{ Hz}; J_{2,3} = 0 \text{ Hz}$
4.81	d	3-H	
4.98	br.d	2-H*	$J_{3,4} = 4.5 \text{ Hz}; J_{4,5} = 4.5 \text{ Hz}$
5.03	br.d	6-H*	
5.96	d	5-H	$J_{5,6} = 0 \text{ Hz}; J_{6,7} = 6 \text{ Hz}$
6.54	dd	1-H**	
6.64	dd	7-H**	$J_{1,7} = 5.5 \text{ Hz}$
7.82; 7.83	s	O-COCH ₃	* vertauschbar
7.84; 7.89			** vertauschbar

In beiden Fällen 135b und 136b befinden sich in Nachbarschaft zur Azidgruppe je eine cis- und eine trans-ständige O-Acetylgruppe. Das am azidsubstituierten Kohlenstoffatom befindliche Proton 5-H ergibt ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 4.5 Hz, welche wir eher einer trans- als einer cis-Kopplung zuordnen. Unsere Entscheidung zugunsten der Struktur 135b folgt aus der Tatsache, daß das Signal des mit dem Azid-Proton 5-H nicht sichtbar koppelnden Protons (Doppelresonanzexperimente) eine Kopplung von 6 Hz zu ei-

nem Oxiranproton enthält. Dieser Befund ist nur mit der Struktur 135b zu vereinbaren ($J_{5,6} = 0 \text{ Hz}$, $J_{6,7} = 6 \text{ Hz}$).

Die Reduktion der Azidfunktion in 135 zum entsprechenden Amin sollte je nach Art der verwendeten Methode unter Erhaltung oder unter reduktiver Öffnung des Oxiranringes erfolgen.

Die Hydrierung von 135b unter Normalbedingungen (1 bar H_2 , 25°C) mit Platindioxid als Katalysator führt nach Acetylierung zu einem öligen Produkt, dessen ^1H -NMR-Spektrum eindeutig das Vorhandensein von Epoxidprotonen zeigt (Abb. 32). Durch Kristallisation aus Methanol erhält man 137b in 93% Ausbeute als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt $203 - 205^\circ\text{C}$. Aus der Mutterlauge konnte kein weiteres Produkt isoliert werden.



Die Verbreiterung einiger Signale in Abb. 32 ist auf eine hohe konformative Beweglichkeit des Moleküls zurückzuführen. Die Bevorzugung einer anderen Konformation in 137b infolge des erhöhten Raumbedarfs der Acetamidogruppe - verglichen mit der Azidgruppe in 135b - macht sich in der Abnahme von $J_{4,5}$ von 4.5 Hz (Abb. 31) auf 1.5 Hz (Abb. 32) und einer entsprechenden Zunahme von $J_{5,6}$ von 0 Hz auf 4.5 Hz bemerkbar.

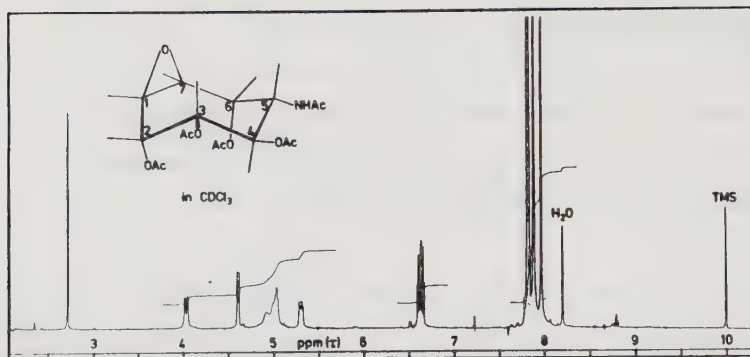
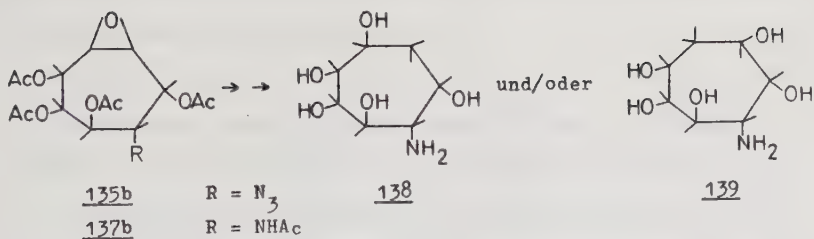


Abb. 32: 360 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 137b

τ = 4.03	d	NH	J = 10 Hz; J _{1,2} = 6 Hz
4.61	br.d	3-H	
4.92	m	4-H	J _{2,3} = 5 Hz; J _{4,5} = 1.5 Hz
5.01	ABX ₂	2,6-H	
5.30	m	5-H	J _{5,6} = 4.5 Hz; J _{6,7} = 6 Hz
6.61	ABX ₂	1-H*	
6.65	ABX ₂	7-H*	J _{1,7} = 4.5 Hz
7.81; 7.82	s	O-COCH ₃	
7.87	s	N-COCH ₃	* vertauschbar
7.96	s	N-COCH ₃	

Ein Versuch zur Reduktion der Azidgruppe in 135b unter gleichzeitiger Hydrogenolyse des Oxiranrings, bei welchem unter hohem Wasserstoffdruck (300 bar) sowie bei erhöhter Temperatur (80°C) hydriert wurde, führte zur Bildung eines komplexen Produktgemisches, dessen Zusammensetzung nicht weiter untersucht wurde. Die Reduktion unter Verwendung anderer Reduktionsmethoden wurde bisher nicht untersucht.

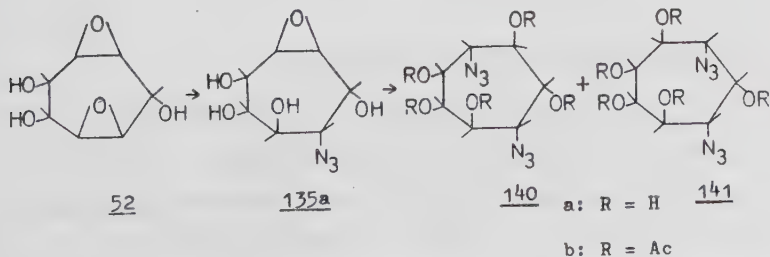
Prinzipiell sollte jedoch - ausgehend von 135b bzw. 137b - die Darstellung der Monoamino-cycloheptanpentole 138 und/oder 139 möglich sein.



2.B.7. Versuche zur Synthese anderer als 1,2- bzw. 1,4-Di-N-substituierter Cycloheptan-Derivate

2.B.7.1. Umsetzung von 52 und 135a mit Natriumazid

Die Isolierung des Monoazids 135 bei der Umsetzung von 52 mit Natriumazid warf die Frage nach einer eventuellen Regioselektivität bei der Zweitsubstitution in 135 auf, wodurch auf diesem Weg möglicherweise weitere Isomere in der Reihe der Diazido-pentahydroxycycloheptane zugänglich sein sollten. Aufgrund der bemerkenswerten Stabilität des verbleibenden Oxiranringes in 135 gegenüber dem Azid-Nucleophil waren drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich.



Die Verwendung von aktiviertem Natriumazid¹⁷⁴⁾ sowie eine Erhöhung der Reaktionsdauer von 6 auf 90 Stunden (nach 60 Stunden wurde noch 135a nachgewiesen) bei der Umsetzung von 52 mit NaN_3 führte unter großen Verlusten (Braunfärbung des Reaktionsgemisches) zu einem komplexen Produktgemisch, welches acetyliert und ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Danach scheint es sich um ein Gemisch verschiedener Diazidsubstitutionsprodukte zu handeln, die Elementaranalyse bestätigte die Bruttozusammensetzung des Gemisches.

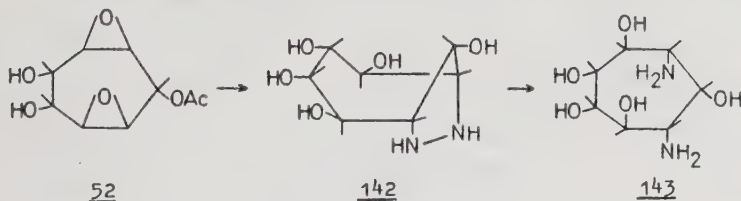
Wegen der starken Zersetzung versuchten wir durch Einsetzen des Monoazids 135a (hergestellt aus 135b durch Verseifen der Acetatreste mit Natriummethanolat) und Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Verwendung von Ethylenglykolmonomethylether als Lösungsmittel die Reaktionszeit zu verkürzen. Unter diesen Bedingungen erhielten wir nach 50 Stunden rückfließendem Erhitzen, üblicher Aufarbeitung und Acetylierung des Rohprodukts ein Gemisch von Disubstitutionsprodukten in einer Gesamtausbeute von ca. 80%. Da sich die Produkte in ihrem chromatographischen Verhalten nicht unterscheiden, konnte eine Auftrennung des Gemisches bisher nicht erreicht werden. Es bleibt daher offen, ob neben den erwarteten Diaziden 140b und 141b möglicherweise auch umgelagerte Produkte entstanden sind.

2.B.7.2. Umsetzung von 52 mit Hydrazin

Bei der Darstellung von Streptamin (6) durch R. SCHWESINGER¹⁹⁾ wurde im ersten Schritt der Synthese cis-Benzoltrioxid (33) mit Hydrazin zum Addukt 73 umgesetzt (siehe Seite 38), womit die 1,3-cis-Anordnung der Stickstoffsubstituenten - ein wichtiges Struk-

turnmerkmal der Aminocyclitbausteine in Aminoglykosid-Antibiotika (siehe Einleitung) - festgelegt war.

Die Umsetzung des Diepoxids 52 mit diesem Nucleophil sollte Aufschluß darüber geben, ob nunmehr - anders als bei der Reaktion von 36 zu 74 - bei Fehlen der Doppelbindung im Ausgangsprodukt eine intramolekulare 1,3-Überbrückung zu 142 erfolgt, wodurch ein Zugang zum 5,7-Diamino-cycloheptanpentol 143 eröffnet würde.

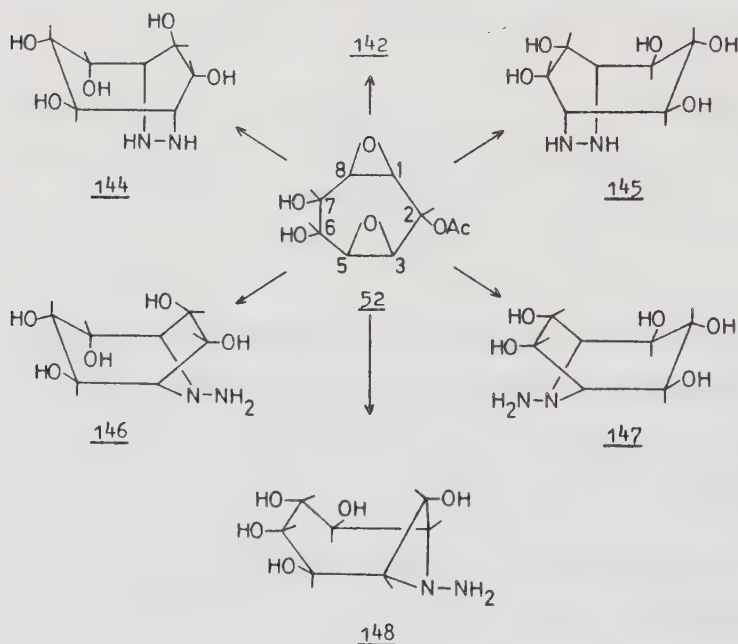


Die Umsetzung von 52 mit überschüssigem Hydrazinhydrat, anschließende Reduktion mit Raney-Nickel und Acetylierung des Rohprodukts führte laut Dünnschichtchromatogramm zu einem sehr komplexen Gemisch, welches nicht weiter untersucht wurde.

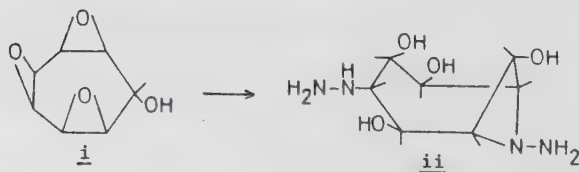
Zieht man neben der intramolekularen 1,3-Disubstitution zu 142 auch alle anderen theoretisch möglichen Substitutionsprodukte in Betracht, in welchen Hydrazin als divalentes Nucleophil (N,N'- oder N,N-divalent) fungierte (siehe Schema 3), so ist dieses Ergebnis nicht überraschend.

Während die erste Reaktionsweise (N,N'-divalent) außer zu 142 (1,3-N,N'-) zu den 6,7-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-Systemen 144 und 145 führen würde (3,8-N,N'- bzw. 5,8-N,N'-Angriff, vgl. die Bil-

dung von 74 aus 36), wären die 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Systeme 146 und 147 das Ergebnis eines N,N-divalenten Angriffs des Hydrazinmoleküls an C-3 (bzw. C-5) und C-8. Das 7-Azabicyclo[4.1.1]octan-Derivat 148 schließlich - entstanden durch N,N-divalenten Angriff von Hydrazin in 1,3-Position von 52 - wäre das Pendant zu dem in Kap. 2.A.4. isolierten 7-Oxabicyclo[4.1.1]octan-System 65.*



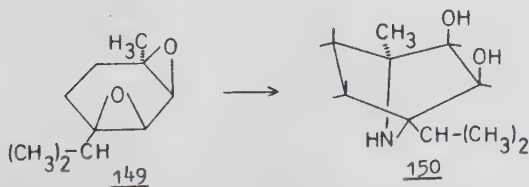
* W. SEPPELT isolierte kürzlich bei der Umsetzung des Trioxids i mit Hydrazin den 148 entsprechenden Bicyclus ii als Hauptprodukt aus einem komplexen Produktgemisch¹⁷⁵⁾.



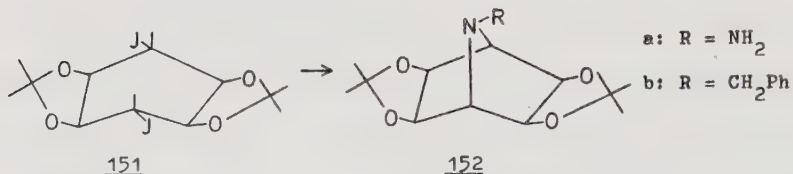
ESCHENMOSE^{176a)} unterscheidet "endocyclische" und "exocyclische" intramolekulare S_N -Reaktionen. Als "endocyclisch" werden solche Reaktionen bezeichnet, die S_N2 -analog unter intermediärer Erhöhung der Koordinationszahl am Kohlenstoff-Substitutionszentrum ablaufen und wobei sowohl Nucleophil als auch Abgangsgruppe Glieder ein und desselben Ringes sind. Im Unterschied hierzu ist bei "exocyclischen" intramolekularen S_N -Reaktionen die Abgangsgruppe exocyclisch angeordnet. Nach dieser Klassifizierung und unter Berücksichtigung der Ringschlußregeln von BALDWIN^{176b)} wären die zu 142 und 145 bis 148 führenden Umsetzungen als "exocyclische"-, die zu 144 führende Reaktion als "exo-" oder "endocyclische" intramolekulare S_N -Reaktion einzustufen, wobei jedoch auch im letzten Fall im allgemeinen der exo-Angriff bevorzugt wird.

2.C. Synthese des 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Systems

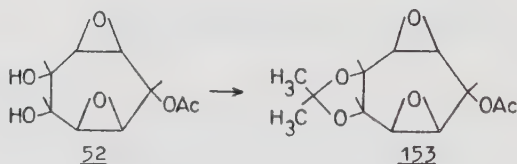
Die Begünstigung derartiger in Schema 3 skizzierter Reaktionen in die eine oder die andere Richtung hängt sehr stark von den konformationellen Gegebenheiten des Ausgangsprodukts ab. So liegt bei sechsgliedrigen 1,3-cis-Diepidoxiden und 1,3-cis-Diketallen sowie bei 1,4-cis-Diketalen eine für die 1,4-Überbrückung wesentlich günstigere Konformation vor als beispielsweise bei 1,4-cis-Cyclohexadien-diepidoxiden¹⁴⁷⁾. RUNQUIST und Mitarbeiter¹⁷⁷⁾ erhielten bei der Umsetzung des 1,3-Cyclohexadien-diepidoxids 149 mit Ammoniak das 1,4-überbrückte Produkt 150 in guten Ausbeuten.



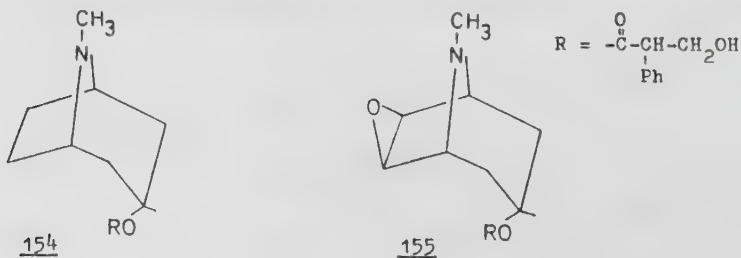
Die Synthese der 7-Azanorbornan-Derivate 152a und 152b gelang R. KELLER ausgehend vom 1,4-Diketal 151 durch Umsetzung mit wasserfreiem Hydrazin bzw. mit Benzylamin⁹⁸⁾.



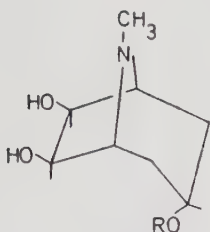
Diese Kenntnisse ließen es naheliegend erscheinen, das Diol 52 in das entsprechende Ketal 153 zu überführen und zu prüfen, ob aus dieser relativ starren Konformation des Ausgangsprodukts die Umsetzung mit Hydrazin gezielt in Richtung auf ein 8-Azabicyclo-[3.2.1]octan-Derivat gesteuert werden kann.



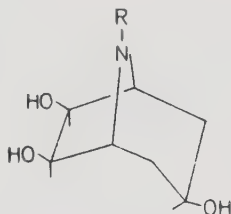
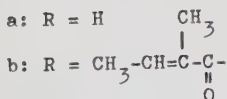
Versuche zur Synthese dieses Ringsystems schienen insofern von Interesse, als das 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Ringgerüst in der Natur als Baustein der Tropa-Alkaloide vorkommt¹⁷⁸⁾, welche als Parasympatholytika therapeutische Anwendung finden. Atropin (154) und Scopolamin (155) gehören in diese Gruppe von Alkaloiden.



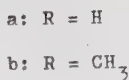
1908 isolierten PYMAN und REYNOLDS¹⁷⁹⁾ aus den Blättern von "Datura meteloides" das Alkaloid "Meteloidin" (156b), bei welchem es sich um den Monotiglinsäureester des Tropanderivats Teloidin (156a) handelt. Die Totalsynthese von 156a unter physiologischen Bedingungen gelang 1946 SCHÖPF und ARNOLD¹⁸⁰⁾. Das 3-Epimere von 156a wird als "Pseudoteloidin" (157b) bezeichnet, dessen N-demethyliertes Derivat (157a) als "Norpseudoteloidin".



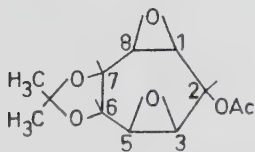
156



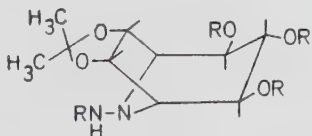
157



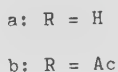
Betrachtet man die Stereochemie des Ketals 153, so würde eine Überbrückung mit Hydrazin in 5,8-Stellung einen Zugang zu Derivaten des Norpseudoteloidins (157a) eröffnen.



153



158



2.C.1. Darstellung des Ketals 153

Die Ketalisierung des Diols 52 zu 153 gelingt mit überschüssigem Acetondimethylacetal und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure. Man erhält in 90% Ausbeute farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 134°C .

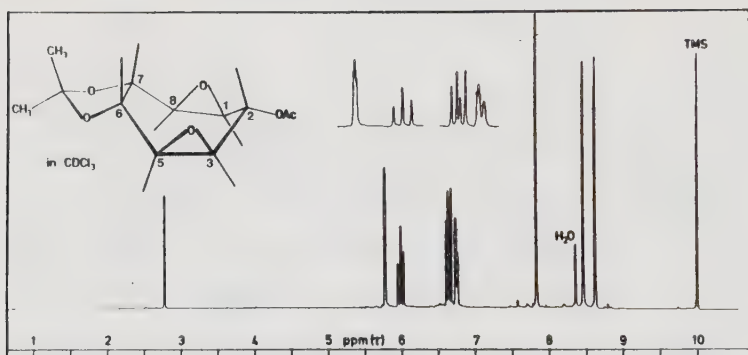


Abb. 33: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 153

$\tau = 5.78$	AA'XX'	6,7-H	$J_{1,2} = J_{2,3} = 7 \text{ Hz}$
5.99	t	2-H	
6.64	dd	1,3-H	$J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 \text{ Hz}$
6.76	AA'XX'	5,8-H	
7.83	s	O-COCH ₃	
8.47	s	CH ₂	
8.63	s	CH ₃	

Vergleicht man das ^1H -NMR-Spektrum von 153 (Abb. 33) mit demjenigen von 52 (Abb. 4), so macht sich die infolge der Ketalisierung veränderte Konformation von 153 gegenüber der des Diols 52 in einer Zunahme von $J_{1,2}$ von 4.5 Hz auf 7 Hz und einer Abnahme von $J_{5,6} = 4.5 \text{ Hz}$ auf einen dem eng gekoppelten AA'XX'-Spektrum für 5-, 6-, 7- und 8-H (Abb. 33) nicht entnehmbaren kleineren Wert bemerkbar.

2.C.2. Überbrückung von 153 zum 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-System

Für die Überbrückung wurde 153 mit 80%igem Hydrazinhydrat 3 Stunden rückfließend erhitzt. Das nach der Aufarbeitung isolierte ölige Rohprodukt wurde zur Charakterisierung acetyliert. Aus Methanol erhält man in 91% Ausbeute farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 201°C .

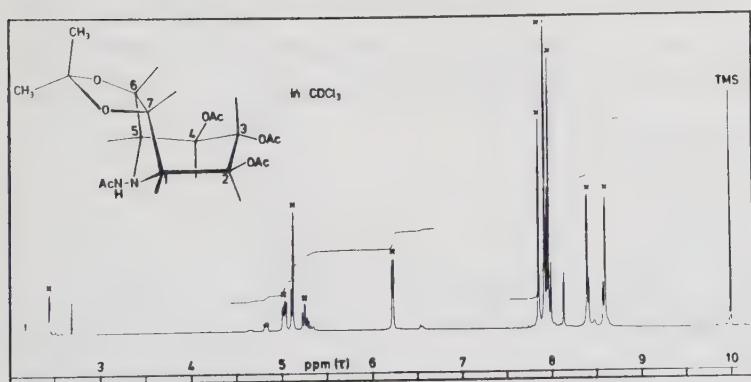
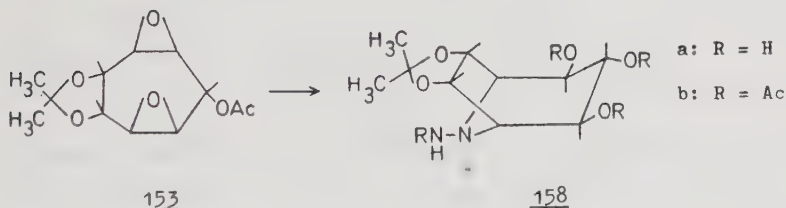


Abb. 34: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 158b

$\tau = 2.44$	s	NH
5.02	dd	2,4-H
5.12	s	6,7-H
5.17	t	3-H
6.22	d	1,5-H
7.85	s	N-COCH ₃
7.90	s	O-COCH ₃
7.95	s	O-COCH ₃
8.38	s	CH ₃
8.59	s	CH ₃

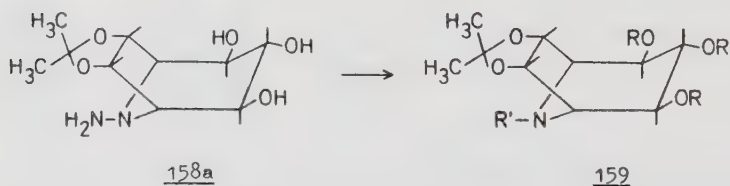
$$J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$$

Das Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrum von 158b (Abb. 34) enthält die Signale zweier symmetrischer N-Inversionsisomere im ungefähren Verhältnis 3 : 1 und erscheint daher auf den ersten Blick relativ kompliziert. Für die Auswertung wurden nur die mit "x" gekennzeichneten Signale des einen Isomeren herangezogen.

Verschiedene Arbeitsgruppen wiesen nach, daß der Piperidin-Sechsering in Tropan-Systemen in der Sesselform vorliegt^{181, 182}). Die im ^1H -NMR-Spektrum von 158b beobachtete Kopplungskonstante $J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$ ist mit einer derartigen Konformation gut vereinbar.

Um eine Vereinfachung des NMR-Spektrums zu erreichen, führten wir auf der Stufe des nicht acetylierten Substitutionsproduktes 158a eine hydrogenolytische Spaltung der Hydrazingruppe durch. Bereits beim Einengen der Reaktionslösung setzte die Kristallisation ein, und wir isolierten die N-H-Verbindung 159a in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 222°C .



a: $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$

b: $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{Ac}$

c: $\text{R} = \text{R}' = \text{Ac}$

Bei der Aufnahme des ^1H -NMR-Spektrums von 159a in D_2O vermißten wir zunächst das Signal für die Protonen 6-H und 7-H. Durch Zugabe von $[\text{D}_5]$ -Pyridin konnte jedoch das Lösungsmittelsignal (HDO)

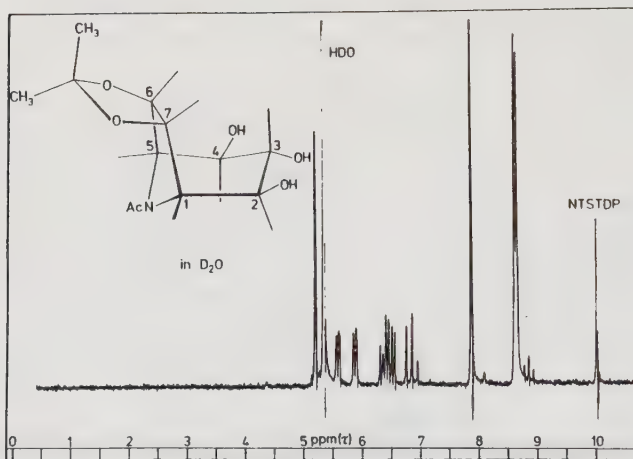


Abb. 36: 90 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 159b

$\tau = 5.14$	s	6,7-H	$J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5 \text{ Hz}$
5.53	dd	1-H*	
5.83	dd	5-H*	$J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$
6.34	dd	2-H**	
6.44	dd	4-H**	$J_{1,5} = 1.5 \text{ Hz}$
6.82	dd	3-H	
7.83	s	N-COCH ₃	*vertauschbar
8.42	s	CH ₃	
8.45	s	CH ₃	**vertauschbar

Die Peracetylierung von 159a mit Pyridin/Acetanhydrid führt zu 159c, welches in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 146°C anfällt. Aus oben erwähnten Gründen ist die Symmetrie des Moleküls wiederum aufgehoben (Abb. 37). Das Hochfeld- ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 38) zeigt, daß nun auch die Protonen 6-H und 7-H nicht mehr äquivalent sind; sie geben daher Anlaß zu einem AB-Spektrum mit $J_{AB} = 5 \text{ Hz}$.

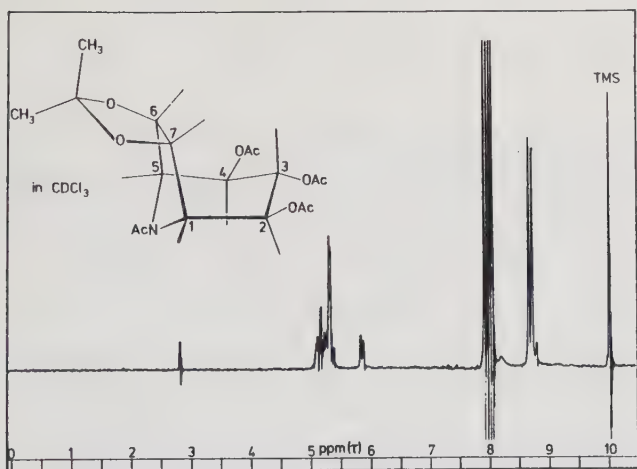


Abb. 37: 90 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 159c

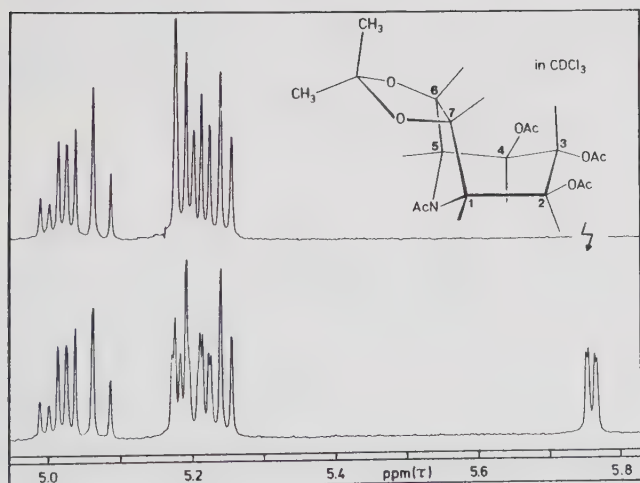


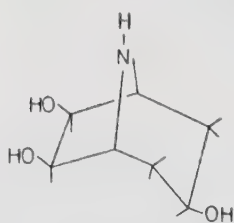
Abb. 38: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 159c (Ausschnitt)

$\tau = 5.01$	dd	2-H*	$J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5 \text{ Hz}$
5.06	dd	3-H	
5.18	AB	6-H**	$J_{1,5} = 1 \text{ Hz}$
5.20	dd	4-H*	
5.22	dd	1-H***	$J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$
5.25	AB	7-H**	
5.76	dd	5-H***	$J_{6,7} = 5 \text{ Hz}$
7.84	s	N-COCH ₃	
7.90; 7.95	s	O-COCH ₃	
7.98	s		
8.61; 8.67	s	CH ₃	

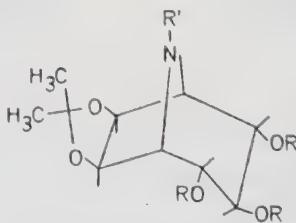
*, **, *** vertauschbar

2.C.3. Zusammenfassung und Ausblick

Durch Ketalisierung des Diols 52 zum relativ starren Derivat 153 wurden die konformationellen Voraussetzungen für eine einheitlich verlaufende Überbrückung zum 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-System 158 geschaffen. Damit eröffnete sich ein Zugang zu fünffach hydroxylsubstituierten Derivaten des Tropans (siehe unten), wobei die Substitution am Stickstoff leicht variiert werden konnte. So wurden neben der N-Amino-Verbindung 158b über das unsubstituierte Ketal 159a die 8-Acetylderivate 159b und* 159c dargestellt. Sowohl 158b als auch 159a,b,c stellen Derivate des Norpseudotetoloids (157a) dar, wie eine direkte Gegenüberstellung nochmals verdeutlichen soll. Die Entketalisierung und Verseifung von 159a zum Pentol 160a sollte ebenso möglich sein wie dessen gegebenenfalls erwünschte N-Methylierung zu 160b.



157a

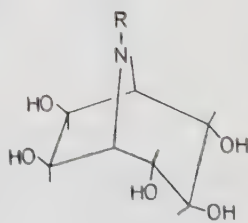


158b: R=Ac, R'=NHAc

159 : a: R = R' = H

b: R=H, R'=Ac

c: R = R' = Ac

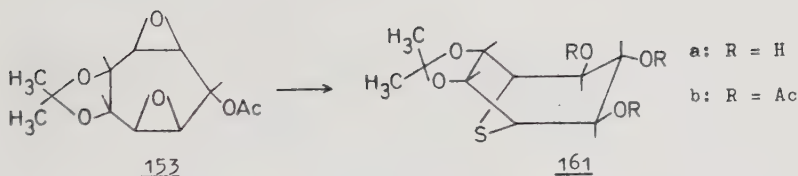


160

a: R = H

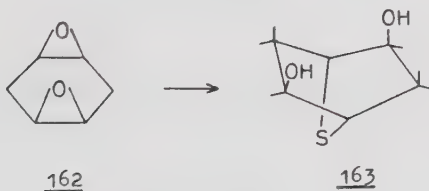
b: R = CH₃

Nach der in guten Ausbeuten verlaufenden Synthese der oben genannten 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Systeme durch Umsetzung von 153 mit Hydrazin schien ein Versuch zur Darstellung des 8-Thia-Analogen 161 durch Umsetzung von 153 mit einem geeigneten Schwefel-Nucleophil lohnenswert.

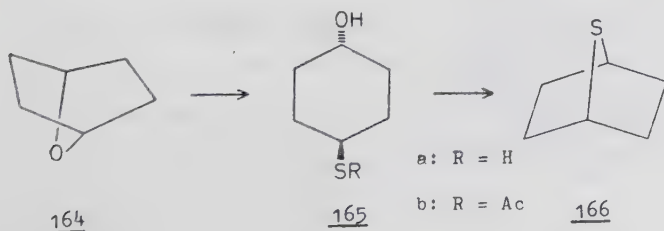


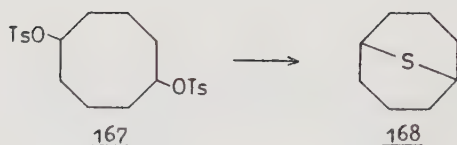
2.D. Synthese des 8-Thiabicyclo[3.2.1]octan-Systems

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für transannulare Überbrückungsreaktionen durch Umsetzung geeigneter Vorstufen mit Schwefel-Nucleophilen beschrieben. So gelang BERCHTOLD und Mitarb.¹⁸⁷⁾, ausgehend vom cis-1,4-Cyclohexadien-diepoxid 162, die Synthese des 7-Thianorbornan-derivats 163 durch Umsetzung mit Natriumsulfid.



COREY und BLOCK wandelten das Oxanorbornan 164 über die Zwischenstufen 165a,b in das Thia-Analoge 166 um; das Ditosylat 167 geht bei der Umsetzung mit Natriumsulfid in das 9-Thiabicyclo[3.3.1]nonan-System 168 über¹⁸⁸⁾.





Erhitzt man eine Lösung von 153 in wässrigem Ethanol mit 5 Äquivalenten Natriumsulfid 5 Stunden rückfließend, so isoliert man nach Aufarbeitung und Acetylierung das 8-Thiabicyclo[3.2.1]octan-Derivat 161b in 75% Ausbeute als farblose Kristalle. Diese sublimieren ab ca. 130°C und besitzen einen Schmelzpunkt von 209°C . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 39) weist große Ähnlichkeit zu demjenigen von 158b (Abb. 34) auf und läßt an der Struktur 161b insgesamt keinen Zweifel.

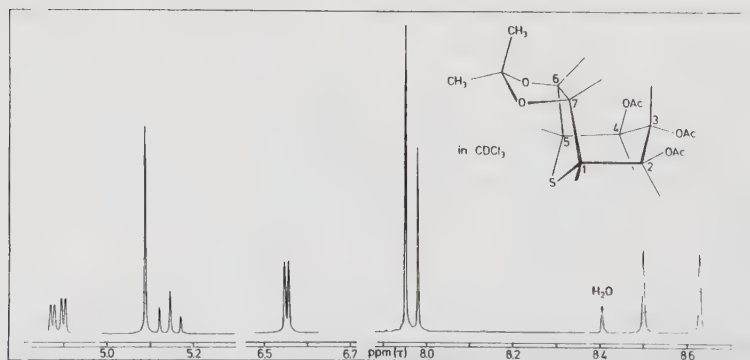


Abb. 39: 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 161b

$\tau = 4.89$	dd	2,4-H	$J_{1,2} = J_{4,5} = 3.5 \text{ Hz}$
5.09	s	6,7-H	
5.15	dd	3-H	$J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$
6.55	d	1,5-H	
7.95	s	O-COCH ₃	
7.98	s	O-COCH ₃	
8.50	s	CH ₃	
8.63	s	CH ₃	

3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Reaktionsverhalten des cis-Tropandiepoxids 32 im Hinblick auf die Darstellung von Polyhydroxycycloheptan-Derivaten definierter Stereochemie untersucht.

Der bei der Reduktion von 32 isolierte endo-Alkohol 37 stellt - falls ein Dioxa-bishomotropyliumion 42 überhaupt nachgewiesen werden kann - eine aussichtsreiche Vorstufe hierfür dar. Die Stereochemie der durch Hydroxilierung der Alkohole 36 und 37 erhaltenen Triacetate 50b und 53b wurde durch deren Synthese auf dem alternativen Weg über eine Hydroxilierung von 32 und anschließende Reduktion der Carbonylfunktion eindeutig geklärt. Beim Versuch der Synthese eines Heptahydroxycycloheptan-Derivats (61 oder 62) durch saure Hydrolyse des Triols 50a wurde als bisher einziges Produkt das 7-Oxabicyclo[4.1.1]octan-Derivat 65 isoliert.

Im zweiten Teil wird die Darstellung von Aminocycloheptiten und deren Vorstufen behandelt.

Die Hydrazinolyse des Alkohols 36 führte unter 1,4-Überbrückung zum 6,7-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-System 74, welches nach Oxidation der Hydrazinbrücke eine retro-Diels-Alder-Reaktion zum 4,6-Cycloheptadien-1,2,3-triol 76 eingeht. Die Hydrierung von 74 führte zum Diaminocycloheptit 84, welcher als Homologes des Antibiotika-Bausteins 2-Desoxistreptamin (7) angesehen werden kann. Die durch Azidolyse von 36 zugänglichen Diazide 85b und 86b ermöglichten einen Einstieg in die Reihe der cis-1,4- und der cis-1,2-Diaminocycloheptan-polyole, von denen 95 als ein Homologes des Aminocyclits Streptamin (6) gelten kann. Durch Hydrogenolyse der Epoxide 96 und

97 sowie der unsymmetrischen Isomeren 125 und 126 sollten die Aminocycloheptite 118, 119 und 131 - 134 darstellbar sein. Ferner versprechen wir uns einen Einstieg in die Reihe der Triaminocycloheptantetrole über die durch Azidolyse bzw. Aminolyse der beiden genannten Epoxid-Paare zugänglichen Substitutionsprodukte 116a, 117a und 127a - 130a. Die Synthese gemischt N- und S-substituierter Cycloheptan-polyole, z.B. 116b, 117b und 127b - 130b sollte durch Umsetzung der Epoxide 96/97 und 125/126 mit Schwefelnucléophilen ebenfalls möglich sein. Beim Versuch der Darstellung eines Derivats des bisher unbekannten Diaza-bishomo-cycloheptatriens 34 durch Umsetzung des Diazido-tritosylats 111 mit Lithiumaluminiumhydrid trat eine transannulare Überbrückung zum 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-System 115 ein. Ausgehend vom Diol 52 konnte das Monoazid 135b und aus diesem die entsprechende Aminoverbindung 137b dargestellt werden. Die Hydrogenolyse von 137b sollte zu den Monoaminocycloheptanpentolen 138 und/oder 139 führen.

Die Reaktion von 52 mit Hydrazin verlief sehr uneinheitlich. Erst durch Ketalisierung von 52 zu 153 wurden die konformationellen Voraussetzungen für eine einheitlich verlaufende Umsetzung mit Hydrazin geschaffen, welche zum 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-System 158 führte. Dieses wurde als Tetraacetat 158b charakterisiert und in die weiteren Derivate 159a-c überführt. Diese Systeme stellen Derivate des Norpseudoteloidins (157a) dar.

Eine Überbrückung von 153 zum entsprechenden 8-Thiabicyclo[3.2.1]octan-Derivat 161 konnte ebenfalls in guter Ausbeute erreicht werden.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Folgende Geräte wurden benutzt:

1) Kernresonanz

^1H -NMR: 90 MHz: Varian ERM 390

180 MHz: Bruker HX 180

250 MHz: Bruker WA 250

270 MHz: Bruker HX 270

360 MHz: Bruker HX 360

^{13}C -NMR: 25 MHz: Varian XL 100

Die Kernresonanzspektren wurden mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen: ^1H -NMR: $\tau_{\text{TMS}} = 10.00$ ppm

^{13}C -NMR: $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm

Frau J. Bittel und Herrn F. Reinbold danke ich für die Messung der Routine-Spektren bei 60 MHz und 90 MHz. Herrn Dr. D. Hunkler danke ich besonders für die Aufnahme der Hochfeld- ^1H -NMR-Spektren bei 180 MHz, 250 MHz, 270 MHz und eines Teils der 360 MHz-Spektren.

2) IR-Spektren

Perkin Elmer PE 125, Perkin Elmer Infracord

Frl. C. Menz danke ich für die Aufnahme der Spektren.

3) Schmelzpunkte

Monoskop IV der Fa. Bock, Frankfurt/Main

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg durchgeführt.

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel Woelm 0.05 - 0.20 mm, bei der präparativen Schichtchromatographie Kieselgel Merck PF₂₅₄ als Adsorbens verwendet.

Frl. M. Lutterbeck sowie den Herren G. Fehrenbach, M. Froom und E. Werle danke ich für ihre Mithilfe.

[1 α ,2 β ,3 α ,5 α ,8 α]-4,9-Dioxatricyclo[6.1.0.0^{3,5}]non-6-en-2-ol 37

553 mg (4.0 mmol) cis-Tropondiepoxyd 32 werden in 20 ml abs. THF gelöst, 1 g (10 mmol) Cyclohexanol zugegeben, die Lösung im Eisbad auf ca. 5°C gekühlt und unter Rühren 50 mg (1.3 mmol) fein gepulvertes Natriumborhydrid zugegeben. Nach 1 h entfernt man das Eisbad und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Im Dünnschichtchromatogramm erkennt man zwei Produkte. Nach dem Entfernen des THF und eines Teils des Cyclohexanols i. Vak. wird das ölige Rohprodukt durch PSC an Kieselgel (Laufmittel CCl₄/Essigester 1 : 2) aufgetrennt: 320 mg (57%) 36 (R_f ca. 0.35) und 230 mg (41%) 37 (R_f ca. 0.2). 37 wird aus Essigester, 36 aus Methanol umkristallisiert.

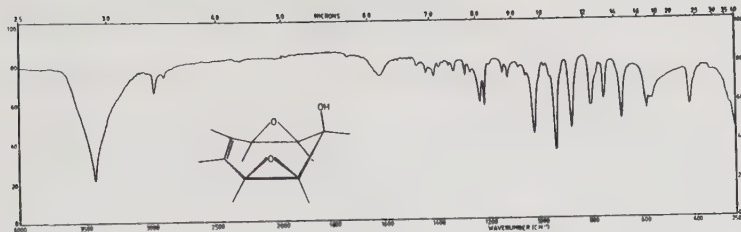
36: Siehe loc. cit. 66)

37: Schmp. 96°C

IR (KBr):

3420 (OH), 2975, 2900 (CH), 1625 (C=C),

1235, 1220, 1030 (C-O), 945, 885 cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, CDCl_3): $\tau = 3.94$ (br.s, 6,7-H), 5.42 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 4$ Hz), 6.40 (dd, 1,3-H, $J_{3,5} = J_{1,8} = 4$ Hz), 6.60 (br.d, 5,8-H), 7.78 (br., OH). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, CDCl_3): $\delta = 129.1$ (C-6,7), 61.4 (C-2), 57.5 (C-1,3), 49.7 ppm (C-5,8).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ (140.1)

Ber. C 60.00 H 5.75

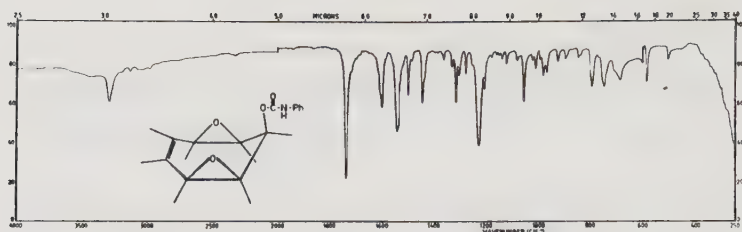
Gef. C 59.76 H 5.95

$[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 8\alpha]-4,9\text{-Dioxatricyclo}[6.1.0.0^{3,5}]$ non-6-en-2-ol-2-phenylurethan 38

Man löst 70 mg (0.5 mmol) 37 in 2 ml Chloroform und erhitzt mit 60 mg (0.5 mmol) Phenylisocyanat 2 h rückfließend. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 129 mg (100%) farblose Kristalle, Schmp. 158°C .

IR (KBr):

3290 (NH), 3130, 2980 (CH), 1740 (O-CO-NH), 1600, 1540 (CO-NH), 1500, 1445, 1315, 1230, 1055 (C-O), 795, 750, 690 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, CDCl_3): $\tau = 2.57 - 3.02$ (m, Phenyl-H), 3.93 (AA', 6,7-H), 4.34 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5$ Hz), 6.40 (dd, 1,3-H, $J_{3,5} = J_{1,8} = 4$ Hz), 6.67 (XX', 5,8-H), 8.26 (br.s, NH). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, $[\text{D}_6]\text{-Aceton}$): $\delta = 130.7$ (C-6,7), 68.9 (C-2), 57.6 (Ausschnitt) (C-1,3), 49.4 ppm (C-5,8).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	(259.3)	Ber.	C 64.86	H 5.05	N 5.40
		Gef.	C 64.80	H 4.95	N 5.14

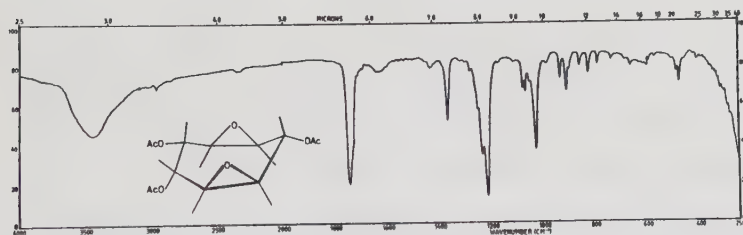
[1 α ,2 α ,3 α ,5 α ,6 α ,7 α ,8 α]-2,6,7-Tri-O-acetyl-4,9-dioxatricyclo-
[6.1.0.0^{3,5}]nonan-2,6,7-triol 50b

210 mg (1.5 mmol) 36 werden in 20 ml Ethanol gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Man tropft eine Lösung von 316 mg (2 mmol) Kaliumpermanganat und 450 mg Magnesiumsulfat (als Puffer) in 5 ml Wasser so zu, daß nur eben eine schwache Rotfärbung zu erkennen ist.

Nach beendeter Zugabe wird noch 15 min weitergerührt. Der Hauptanteil des Alkohols wird i. Vak. abgezogen, dann filtriert man den Braunstein ab, wäscht mehrmals mit wässrigem Methanol nach und

engt das Filtrat bis zur Trockne ein. Der ölige Rückstand wird mit Pyridin/Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur acetyliert. Überschüss. Reagens wird i. Vak. entfernt, der braune Rückstand in Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Man engt zur Trockne ein und chromatographiert über eine kurze Kieselgelsäule (Elutionsmittel Methylenchlorid/Aceton 9 : 1). Aus Methanol erhält man 207 mg (46%) farblose Kristalle, Schmelzpunkt 186°C.

IR (KBr): 2960 (CH), 1745 (C=O), 1370 (O-CO-CH₃),
1235, 1215, 1030 (C-O) cm⁻¹.



¹H-NMR (180 MHz, CDCl₃): τ = 4.87 (d, 6,7-H, J_{5,6} = J_{7,8} = 5 Hz)
5.29 (t, 2-H, J_{1,2} = J_{2,3} = 4.5 Hz), 6.69
(dd, 1,3-H, J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 Hz), 6.80
(dd, 5,8-H), 7.82 (s, O-COCH₃), 7.88 (s,
O-COCH₃).

C₁₃H₁₆O₈ (300.3)

Ber.	C 52.00	H 5.37
Gef.	C 51.77	H 5.41

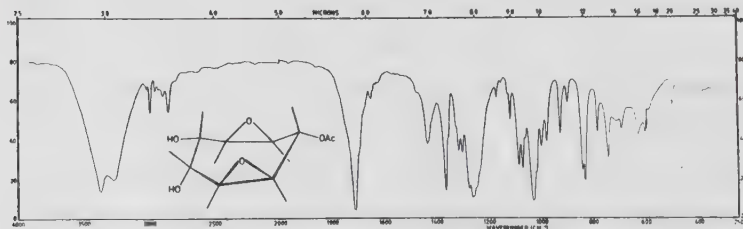
[1 α ,2 α ,3 α ,5 α ,6 α ,7 α ,8 α]-2-O-Acetyl-4,9-dioxatricyclo[6.1.0.0^{3,5}]

nonan-2,6,7-triol 52

911 mg (5.0 mmol) 51 werden in einem Gemisch aus 50 ml frisch über Kaliumpermanganat destilliertem t-Butylalkohol und 5 ml Wasser gelöst. Bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 1185 mg (7.5 mmol) KMnO_4 und 2.5 g Magnesiumsulfat in 25 ml Wasser so zu, daß nur eben eine schwache Permanganat-Färbung zu erkennen ist (ca. 1 h). Nach beendeter Zugabe rührt man noch 10 min weiter, filtriert den Braunstein über eine D 4-Fritte ab und wäscht mehrfach mit wässrigem Methanol nach. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 ml eingengt und 15 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 573 mg (53%) 52 als farbloses Öl, welches bald zu kristallisieren beginnt. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 130°C. Aus der wässrigen Phase können keine weiteren definierten Produkte isoliert werden.

IR (KBr):

3600 - 3100 (OH), 2990 (CH), 2850,
1710 (C=O), 1435, 1365 (O-CO-CH₃),
1265, 1255, 1030 (C-O), 840,
830 cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\tau = 5.29$ (d, 6,7-OH, $J_{6,\text{OH}} = J_{7,\text{OH}} = 5.5$ Hz), 5.47 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 4.5$ Hz), 6.28 (dd, br., 6,7-H, $J_{5,6} = J_{7,8} = 4.5$ Hz), 6.78 (dd, 1,3-H, $J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5$ Hz), 6.86 (dd, 5,8-H), 7.87 (s, O-COCH₃). -

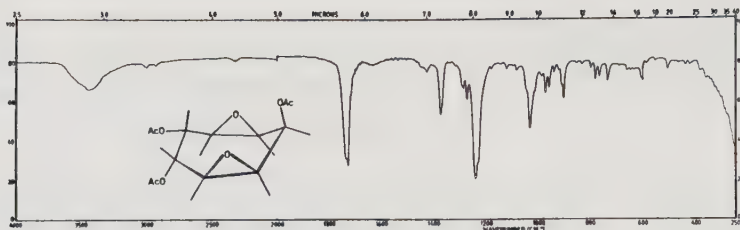
$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 170.1$ (C=O), 75.8 (C-2), 72.1 (C-6,7), 57.8 (C-5,8 (od. 1,3)), 57.1 (C-1,3 (od. 5,8)), 20.8 ppm (CH₃).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$ (216.2)	Ber. C	50.00	H	5.60
	Gef. C	49.94	H	5.45

$[1\alpha,2\beta,3\alpha,5\alpha,6\alpha,7\alpha,8\alpha]$ -2,6,7-Tri-O-acetyl-4,9-dioxatricyclo-
 $[6.1.0.0^{3,5}]$ nonan-2,6,7-triol 53b

Man löst 210 mg (1.5 mmol) 37 in 20 ml Ethanol und kühlt die Lösung auf 0°C. Dann gibt man eine Lösung von 237 mg (1.5 mmol) KMnO_4 und 380 mg MgSO_4 in 5 ml Wasser tropfenweise zu. Das Permanganat wird sofort nach dem Eintropfen verbraucht. Nachdem alles zugegeben ist wird noch 5 min weitergerührt und anschließend wie oben aufgearbeitet und acetyliert. Als einziges Produkt werden 216 mg (48%) 53b als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 147°C isoliert, die wässrige Phase enthält undefinierte Oxidationsfolgeprodukte.

IR (KBr): 3000, 2935 (CH), 1740, 1730 (O-C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1240, 1230, 1030 (C-O), 905 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.26$ (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 3$ Hz),
 4.50 (AA', 6,7-H, $J_{5,6} + J_{5,7} = 4$ Hz),
 6.67 (dd, 1,3-H, $J_{3,5} = J_{1,8} = 4$ Hz), 6.75
 (XX', 5,8-H), 7.77 (s, O-COCH_3), 7.86 (s,
 O-COCH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (300.3)

Ber. C 52.00 H 5.37

Gef. C 51.84 H 5.46

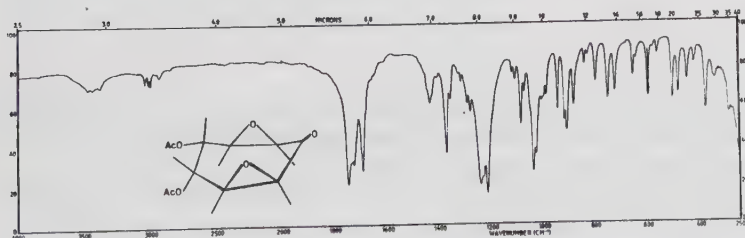
$[1\alpha, 3\alpha, 5\alpha, 6\alpha, 7\alpha, 8\alpha]$ -6,7-Di-O-acetyl-6,7-dihydroxi-4,9-dioxatricyclo
 $[6.1.0.0^{3,5}]$ nonan-2-on 54b und $[1\alpha, 2\alpha, 4\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha, 9\alpha]$ -1,5-Di-O-
acetyl-3,8,10-trioxatetracyclo $[4.3.1.0^{2,4}.0^{7,9}]$ decan-1,5-diol 55b

276 mg (2.0 mmol) 32 werden in einer Mischung von 30 ml Ethanol und 10 ml Wasser gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Man tropft eine Lösung von 380 mg (2.4 mmol) Kaliumpermanganat und 550 mg Magnesiumsulfat in 7.5 ml Wasser so zu, daß nur eben eine schwache Rotfärbung zu erkennen ist. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 10 min, filtriert den Braunstein über eine D 4-Fritte ab und wäscht sorgfältig mit wässrigem Methanol nach. Das Filtrat wird i. Vak. bis auf ca. 10 ml eingeeengt und die verbleibende wässrige Lösung 10 mal mit Essigester extrahiert. Anschließend wird die Wasser-

phase bis zur Trockne eingengt und der Rückstand dreimal mit heißem Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 207 mg (60%) eines farblosen Öls, welches mit Pyridin/Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur acetyliert wird. Man engt bis zur Trockne ein, nimmt den braunen Rückstand in Methanol auf und reinigt mit Aktivkohle. Aus dem Filtrat erhält man 299 mg (58%) eines gelben, teilkristallinen Öls. Durch PSC an Kieselgel (Essigester/ CCl_4 1 : 1) isoliert man 191 mg (37%) 54b (R_f ca. 0.4) und 82 mg (16%) 55b (R_f ca. 0.25), beide können aus Methanol kristallisiert werden. Die Gesamtausbeute beträgt 273 mg (53%). Die geringe Ausbeute ist auf Weiteroxidation sowohl von 32 als auch der gebildeten Diole zurückzuführen.

54b: farblose Kristalle, Schmp. 130°C

IR (KBr): 3040, 3015, 3000 (CH), 1750 (O-C=O), 1690 (C=O), 1370 (O-CO-CH₃), 1240, 1215, 1040 (C-O) cm^{-1} . -



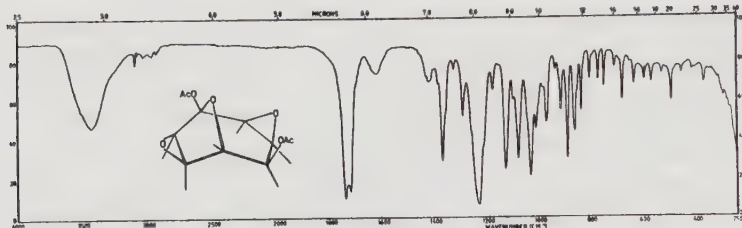
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.37$ (AA', 6,7-H, $|J_{5,6} + J_{5,7}| = 3.5 \text{ Hz}$), 6.39 (m, 1,3-H), 6.48 (XX', 5,8-H), 7.96 (s, O-COCH₃).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_7$ (256.2)

Ber.	C	51.57	H	4.72
Gef.	C	51.40	H	4.54

55b: farblose Kristalle, Schmp. 195°C

IR (KBr): 3100, 3040, 2980, 2940 (CH), 1745, 1725
(O-C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1230, 1130, 1080,
1035 (C-O), 895 cm⁻¹. -



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): τ = 5.20 (d, 5-H, J_{4,5} = 4.5 Hz), 5.53
(d, 9-H, J_{7,9} = 3 Hz), 5.64 (d, 6-H, J_{4,6}
= 1.5 Hz), 6.13 (d, 2-H, J_{2,4} = 3.75 Hz),
6.38 (d, 7-H), 6.46 (ddd, 4-H), 7.77 (s,
O-COCH₃), 7.78 (s, O-COCH₃).

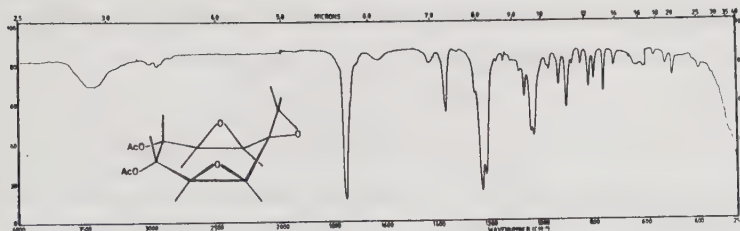
C ₁₁ H ₁₂ O ₇ (256.2)	Ber.	C 51.57	H 4.72
	Gef.	C 51.76	H 4.85

[1α,2α,3α,5α,6α,7α,8α]-6,7-Di-O-acetyl-4,9-dioxatricyclo[6.1.0.0^{3,5}]

nonan-6,7-diol-2-spiro-2'-oxiran 56

Zur Darstellung von 56 werden 128 mg (0.5 mmol) 54b in 3 ml abs.
Acetonitril gelöst, mit 5 ml einer ätherischen Diazomethanlösung
versetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehenge-
lassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird aus Methanol um-
kristallisiert. Ausbeute 134 mg (99%) farblose Kristalle vom Schmelz-
punkt 129°C.

IR (KBr): 2950 (CH), 1755 (C=O), 1370 (O-CO-CH₃),
1230, 1215, 1045, 1035 (C-O) cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): τ = 4.81 (br.d, 6,7-H), 6.61 (d, 1,3-H,
J_{3,5} = J_{1,8} = 4.5 Hz), 6.71 (dd, 5,8-H,
J_{5,6} = J_{7,8} = 4.5 Hz), 6.87 (s, 3'-H), 7.85
(s, O-COCH₃).

C₁₂H₁₄O₇ (270.2)

Ber. ¹²C 53.34 H 5.22

Gef. C 53.25 H 5.16

Darstellung von 50b und 53b durch Reduktion von 54b mit Natrium- borhydrid und anschließender Acetylierung

Man versetzt 90 mg (0.35 mmol) 54b mit 5 ml absolutem Ethanol unter Rühren, wobei nur ein Teil der Substanz in Lösung geht. Diese Mischung wird auf 0°C gekühlt und 11 mg (0.11 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach ca. 5 min ist alles in Lösung gegangen. Nach 30 min ist dünnschichtchromatographisch kein 54b mehr nachweisbar, man erkennt jedoch zwei neue Substanzflecke. Die Lösung wird mit 2 n-Salzsäure neutralisiert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und noch zweimal mit Methanol bis zur Trockne eingeengt. Das Rohgemisch wird mit Pyridin/Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur ace-

tyliert. Nach Aufarbeitung werden die Triacetate 50b und 53b durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt. Man isoliert 32 mg (30%) 53b und 68 mg (65%) 50b jeweils als farblose Kristalle. Die relativen Anteile betragen 32% 53b und 68% 50b.

Synthese der Triacetate 50b und 53b ausgehend vom Diol 54a

60.5 mg (0.35 mmol) 54a werden in 5 ml absolutem Ethanol gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Unter Rühren versetzt man mit 11 mg (0.11 mmol) Natriumborhydrid und verfolgt den Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch. Nach 30 min ist kein 54a mehr nachweisbar. Man neutralisiert mit 2 n-Salzsäure und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird noch zweimal mit Methanol bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert (24 h, RT). Man isoliert 60 mg (57%) 53b und 42 mg (40%) 50b. Die relativen Anteile betragen 59% 53b und 41% 50b.

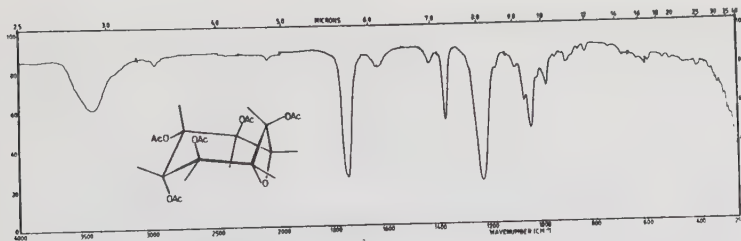
[1 α ,2 α ,3 β ,4 β ,5 α ,6 α ,8 β]-2,3,4,5,8-Penta-O-acetyl-7-oxabicyclo-[4.1.1]
octan-2,3,4,5,8-pentol 65

Man erhitzt 174 mg (1 mmol) 50a mit 10 ml 5%iger Schwefelsäure 6 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird mit Bariumhydroxidlösung neutralisiert, das gebildete Bariumsulfat abzentrifugiert und das Wasser i. Vak. entfernt. Man erhält 192 mg eines leicht gelblichen Öls, welches mit Pyridin/Acetanhydrid 5 d bei Raumtemperatur acetyliert wird. Überschüss. Reagens wird abgezogen und das zurückbleibende Öl mit Methanol versetzt. Bei -30°C kristallisieren aus

dieser Lösung 90 mg 65 in farblosen Nadeln. Die Mutterlauge enthält laut DC neben weiterem 65 noch mindestens 4 andere Produkte. Bei PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 9 : 1) isoliert man aus der Hauptzone (R_f ca. 0.25) 240 mg eines Öls, aus welchem wiederum 25 mg 65 kristallin erhalten werden können. Der Rest dieser Zone stellt ein komplexes Produktgemisch dar, aus welchem weitere Bestandteile bisher nicht charakterisiert werden konnten. Insgesamt wurden 115 mg (29%) 65 als Nadeln vom Schmelzpunkt 135°C erhalten.

IR (KBr):

2960 (CH), 1750 (C=O), 1370 (O-CO-CH₃),
1230, 1060, 1045 (C-O), 985 cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 60°C): τ = 4.47 (AA', 3,4-H), 4.72 (XX', 2,5-H), 4.89 (br.s, 8-H), 5.34 (br.d, 1,6-H, $J_{1,2} = J_{5,6} = 5$ Hz), 7.87 (s, O-COCH₃), 7.90 (s, O-COCH₃), 7.91 (s, O-COCH₃).

C₁₇H₂₂O₁₁ (402.4)

Ber.	C	50.75	H	5.51
Gef.	C	50.58	H	5.38

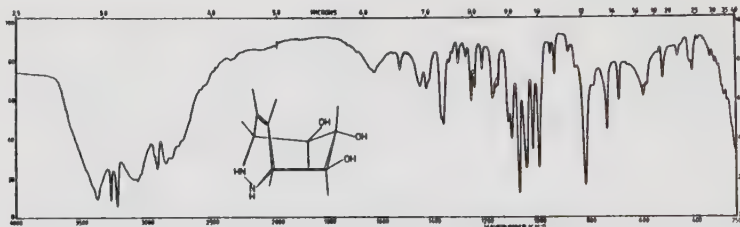
[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α]-6,7-Diazabicyclo[3.2.2]non-8-en-2,3,4-triol 74

Eine Lösung von 140 mg (1 mmol) 36 in 5 ml Wasser wird mit 240 mg

(4 mmol) 80proz. Hydrazinmonohydrat 3 h rückfließend erhitzt. Man engt i. Vak. zur Trockne ein und erhält 180 mg eines farblosen, teilkristallinen Öls, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben den Signalen von 74 noch weitere, bisher nicht zuzuordnende Signale enthält. Aus wäBr. Methanol erhält man insgesamt 133 mg (77%) 74 als farblose Kristalle. Aus den sich über gelb nach braun verfärbenden Mutterlaugen konnten keine weiteren definierten Produkte isoliert werden. Sowohl in wäBr. Lösung als auch in kristallinem Zustand zersetzt sich 74 langsam unter Gelbfärbung. Ebenso läßt sich der Schmelzpunkt der Verbindung nicht bestimmen, da sich die Kristalle ab ca. 130°C verfärben ohne zu schmelzen.

IR (KBr):

3380, 3280, 3230, 3090 (OH, NH),
2920 (CH), 1370, 1360, 1075, 1050,
1000 (C-O), 820, 740, 695 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, D_2O):

$\tau = 3.60$ (AA', 8,9-H), 6.37 (XX',
1,5-H), 6.50 (dd, 2,4-H, $J_{1,2} = J_{4,5}$
 $= 2\text{ Hz}$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.5\text{ Hz}$), 6.91
(t, 3-H);

Aus dem AA'-Teil des AA'XX'-Spek-
trums lassen sich näherungsweise fol-
gende Kopplungskonstanten errechnen:

$J_{8,9} = 7.5\text{ Hz}$; $J_{1,8} = 6.6\text{ Hz}$;

$J_{5,8} = 1.2\text{ Hz}$; $J_{1,5} = 1.5\text{ Hz}$. -

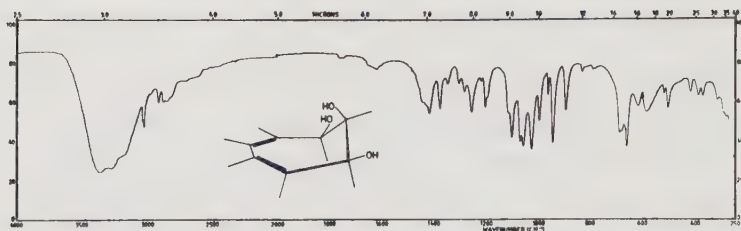
^{13}C -NMR (25 MHz, D_2O + Dioxan): δ = 130.0 (C-8,9), 77.3 (C-3), 75.7 (C-2,4), 56.0 ppm (C-1,5).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (172.2)	Ber.	C	48.83	H	7.02	N	16.27
	Gef.	C	48.38	H	7.43	N	16.28

$[1\alpha, 2\beta, 3\alpha]$ -4,6-Cycloheptadien-1,2,3-triol 76

86 mg (0.5 mmol) 74 werden in 3 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 325 mg (1.5 mmol) Quecksilber-II-oxid versetzt. Sofort treten heftige Gasentwicklung und eine Gelbbraunfärbung der Lösung ein. Nach 1 h werden überschüss. Oxidationsmittel sowie das gebildete Quecksilber abzentrifugiert und die wässrige Lösung i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird mit Methanol versetzt und bei -30°C längere Zeit stehengelassen. Man erhält 10 mg (14%) 76 als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $123 - 124^\circ\text{C}$; die Mutterlauge enthält laut DC weitere bisher nicht identifizierte Produkte.

IR (KBr):
 3500 - 3100 (OH), 3035, 3025 (C=C),
 2915, 2880, 2850 (CH), 1420, 1380,
 1255, 1205, 1100, 1070, 1060, 1025,
 1000 (C-O), 965, 945, 895, 690, 680,
 665, 590, 510 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$

(250 MHz, $[\text{D}_6]\text{-Aceton} + \text{D}_2\text{O}$): $\tau = 4.31$ (m, 4,5,6,7-H), 5.77 (br.d, 1,3-H), 6.46 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9$ Hz).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.2)

Ber. C 59.14 H 7.08

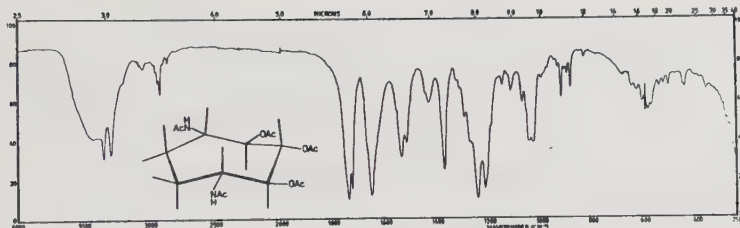
Gef. C 59.22 H 7.18

$[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 4\beta, 7\beta]\text{-4,7-Diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-cycloheptan-1,2,3-triol 84b}$

140 mg (1 mmol) 36 werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 240 mg (4 mmol) Hydrazinmonohydrat 3 h rückfließend erhitzt. Man versetzt mit frisch hergestelltem Raney-Nickel (aus 1 g Legierung), rührt bis zum Ende der Gasentwicklung und hydriert anschließend 10 h bei 20°C und 10 bar H_2 . Laut DC entstand ein komplexes Produktgemisch, bei -30°C kristallisieren 46 mg (12%) 84b als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 231°C . Nach PSC wurde aus der Hauptzone ein kristallines Produkt (33%) mit unscharfem Schmelzpunkt (ab ca. 175°C) isoliert, welches laut Hochfeld- $^1\text{H-NMR}$ ein Gemisch zweier unsymmetrischer Verbindungen in ungefähr gleichem Verhältnis darstellt. Eine Strukturaussage war nicht möglich.

IR (KBr):

3650 - 3200 (NH), 2920 (CH), 1740,
1730 (-CO-O-), 1650, 1530, 1510
(-CO-NH-), 1370 (O-CO-CH₃), 1245,
1215, 1050 (C-O) cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃):

τ = 3.46 (d, NH, J = 9 Hz), 4.77 (t,
2-H, J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5 Hz), 4.89 (dd,
1,3-H, J_{3,4} = J_{1,7} = 9.5 Hz), 5.74
(m, 4,7-H), 7.94 (s, O-COCH₃), 7.98
(s, O-COCH₃), 8.06 (s, N-COCH₃), 8.15
(m, 5(5',6,6')-H). -

¹³C-NMR (25 MHz, [D₆]-DMSO):

δ = 169.2 (C=O an C-4,7), 168.7 (C=O
an C-2), 168.4 (C=O an C-1,3), 73.2
(C-1,3), 69.5 (C-2), 50.0 (C-4,7),
26.3 (C-5,6), 22.5 (N-COCH₃), 20.2
(O-COCH₃ an C-1,3), 20.1 ppm (O-COCH₃
an C-2).

C₁₇H₂₆N₂O₈ (386.4)

Ber.	C	52.84	H	6.78	N	7.25
Gef.	C	52.73	H	6.76	N	7.48

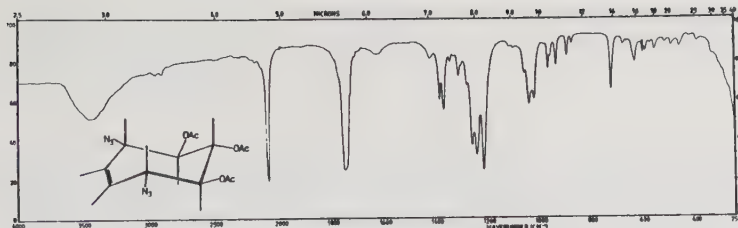
[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,7 β]-1,2,3-Tri-O-acetyl-4,7-diazo-cyclohept-5-en-1,2,3-triol 85b und [1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 β]-1,2,3-Tri-O-acetyl-4,5-diazo-cyclohept-6-en-1,2,3-triol 86b

700 mg (5.0 mmol) 36 werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 2600 mg (40 mmol) Natriumazid und 2 g (10 mmol) $\text{MgCl}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ 7 h rückfließend erhitzt. Es wird vom ausgefallenen Magnesiumhydroxid abfiltriert, zweimal mit wässr. Methanol nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. weitgehend eingeeengt. Die verbleibende wässrige Lösung wird 7 mal mit je 25 ml Essigester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 1020 mg (92%) eines farblosen Öls, welches mit Pyridin/Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur acetyliert wird. Überschüss. Reagens wird i. Vak. abgezogen, der bräunliche Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben 1585 mg (90% bezogen auf 36) eines farblosen Öls. Aus diesem kristallisieren nach Versetzen mit Methanol zunächst 750 mg (43%) reines 85b. Das restliche Gemisch wird durch PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 20 : 1) getrennt. Man erhält als erste Fraktion 474 mg (27%) 85b, als zweite Fraktion 326 mg (18%) 86b. Die Gesamtausbeute beträgt somit 1550 mg (88% bezogen auf 36) mit rel. Anteilen von 79% 85b und 21% 86b.

85b: Schmp. 115°C

IR (KBr):

2090 (N_3), 1750 (C=O), 1390, 1370 (O-CO-CH₃),
1260, 1245, 1220, 1040, 1025 (C-O) cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.32$ (AA', 5,6-H), 4.67 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9$ Hz), 4.97 (dd, 1,3-H, $J_{3,4} = J_{1,7} = 10$ Hz), 5.69 (XX', 4,7-H), 7.88 (s, O-COCH_3), 7.97 (s, O-COCH_3). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4$ (C=O an C-2), 169.1 (C=O an C-1,3), 129.6 (C-5,6), 74.3 (C-2), 72.3 (C-1,3), 59.6 (C-4,7), 20.5 (O-COCH_3 an C-1,3), 20.4 ppm (O-COCH_3 an C-2).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_6$ (352.3)

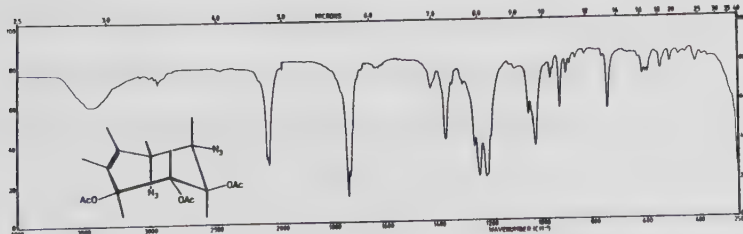
Ber. C 44.32 H 4.58 N 23.85

Gef. C 44.04 H 4.44 N 24.07

86b: Schmp. 101°C

IR (KBr):

2110, 2100 (N_3), 1745, 1740 (C=O), 1375 (O-CO-CH_3), 1245, 1220, 1060 (C-O) cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.09$ (ddd, 6-H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, $J_{6,7} = 11.5$ Hz, $J_{1,6} = 1$ Hz), 4.15 (ddd, 7-H, $J_{1,7} = 2.5$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz), 4.19 (ddd, 1-H, $J_{1,2} = 10$ Hz), 4.52 (dd, 3-H, $J_{2,3} = 9$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz), 4.85 (dd, 2-H), 5.58 (ddd, 5-H, $J_{4,5} = 2$ Hz), 6.20 (dd, 4-H), 7.90 (s, O-COCH₃), 7.94 (s, O-COCH₃), 7.97 (s, O-COCH₃). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.5$ (C=O an C-1), 169.2 (C=O an C-2,3), 134.2 (C-7), 125.4 (C-6), 72.9 (C-2), 72.0 (C-3), 68.5 (C-1), 64.4 (C-4), 59.3 (C-5), 20.7 (O-COCH₃), 20.6 (O-COCH₃), 20.5 ppm (O-COCH₃).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_6$ (352.3)	Ber.	C	44.32	H	4.58	N	23.85
	Gef.	C	44.07	H	4.40	N	24.04

Darstellung von 84b durch Hydrierung von 85b

176 mg (0.5 mmol) 85b werden in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Platindioxid 24 h bei 1 bar H_2 und 20°C hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert (24 h, RT). Nach Aufarbeitung isoliert man 191 mg (99%) 84b als farbloses Öl, welches aus Methanol in Nadeln vom Schmelzpunkt 231°C kristallisiert.

Daten siehe Seite 120 und 121.

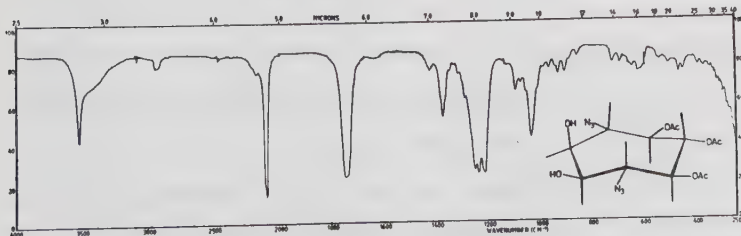
[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β]-1,2,3-Tri-O-acetyl-4,7-diazo-cycloheptan-

1,2,3,5,6-pentol 92a

705 mg (2.0 mmol) 85b werden in 60 ml Ethanol gelöst. Dazu wird bei 0°C eine Lösung von 395 mg (2.5 mmol) Kaliumpermanganat und 500 mg Magnesiumsulfat (zur Pufferung) in 15 ml Wasser so zugegeben, daß nur eben eine schwache Rotfärbung zu erkennen ist. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min weitergerührt. Nach Abfiltrieren des Braunsteins und Entfernen des Alkohols i. Vak. wird die verbleibende wässrige Lösung 10 mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein farbloses Öl, welches mit Methanol zur Kristallisation gebracht werden kann. Die Ausbeute beträgt 634 mg (82%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 143°C.

IR (KBr):

3520 (OH), 2950, 2930 (CH), 2100 (N₃),
1750 (C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1255, 1240,
1215, 1040 (C-O) cm⁻¹. -



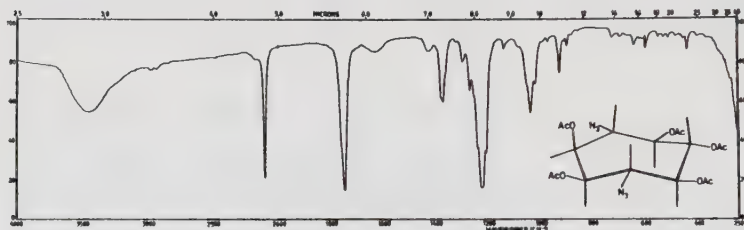
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): τ = 4.46 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5$ Hz),
4.88 (m, 1,3-H), 6.00 (m, 4,5,6,7-H), 6.39
(br.s, OH), 7.88 (s, O-COCH₃), 7.96 (s,
O-COCH₃).

$C_{13}H_{18}N_6O_8$ (386.3)	Ber.	C 40.42	H 4.70	N 21.75
	Gef.	C 40.19	H 4.49	N 21.69

[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β]-1,2,3,5,6-Penta-O-acetyl-4,7-diazo-
cycloheptan-1,2,3,5,6-pentol 92b

193 mg (0.5 mmol) 92a werden mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert und das Produkt aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 230 mg (98%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 172°C.

IR (KBr): 2985, 2930 (CH), 2100 (N₃), 1750 (C=O),
 1380, 1375 (O-CO-CH₃), 1270, 1225, 1040
 (C-O), 930 cm⁻¹. -



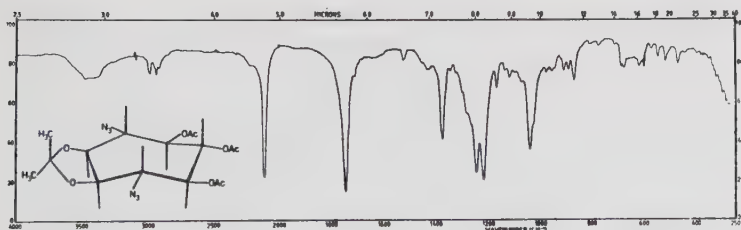
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\tau = 4.47$ (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5$ Hz),
 4.74 (AA', 5,6-H, $|J_{4,5} + J_{4,6}| = 8$ Hz),
 4.83 (dd, 1,3-H, $J_{3,4} = J_{1,7} = 6$ Hz), 5.91
 (XX', 4,7-H), 7.83 (s, O-COCH₃), 7.93 (s,
 O-COCH₃), 7.96 (s, O-COCH₃).

$C_{17}H_{22}N_6O_{10}$ (470.4)	Ber.	C 43.41	H 4.71	N 17.87
	Gef.	C 43.40	H 4.72	N 17.91

[1 α , 2 β , 3 α , 4 β , 5 α , 6 α , 7 β]-1,2,3-Tri-O-acetyl-4,7-diazo-5,6-di-O-isopropyliden-cycloheptan-1,2,3,5,6-pentol 94b

Man löst 116 mg (0.3 mmol) 92a in 5 ml Acetondimethylacetal, fügt eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt 45 min rückfließend. Nach Abkühlen versetzt man mit 30 ml Methylenchlorid, schüttelt die Säure mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein gelbes Öl, aus welchem nach Versetzen mit Methanol 94b in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 167°C kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 119 mg (93%).

IR (KBr): 2980, 2940, 2920 (CH), 2110 (N₃), 1745 (C=O), 1380, 1375 (C(CH₃)₂), 1245, 1220, 1040 (C-O), 870 cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): τ = 4.78 (t, 2-H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 7.5$ Hz), 5.12 (dd, 1,3-H, $J_{3,4} = J_{1,7} = 9.5$ Hz), 5.75 (AA', 5,6-H), 6.24 (XX', 4,7-H), 7.89 (s, O-COCH₃), 7.97 (s, O-COCH₃), 8.45 (s, CH₃), 8.58 (s, CH₃);

Die Analyse des AA'XX'-Spektrums ergibt:

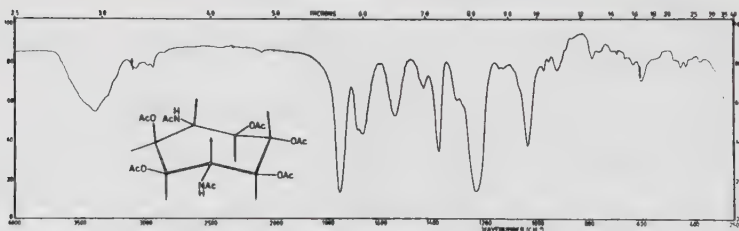
$$|J_{4,5} + J_{4,6}| = 9.5 \text{ Hz}, J_{4,6} \approx 0 \text{ Hz}, |J_{5,6} + J_{4,7}| = 7.5 \text{ Hz}, J_{4,7} \approx 0 \text{ Hz}.$$

$C_{16}H_{22}N_6O_8$	(426.4)	Ber.	C 45.07	H 5.20	N 19.71
		Gef.	C 45.10	H 5.26	N 19.88

[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β]-4,7-Diacetamido-1,2,3,5,6-penta-O-acetyl-
cycloheptan-1,2,3,5,6-pentol 95b

141 mg (0.3 mmol) 92b werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Platindioxid 24 h bei 25°C und Normaldruck hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und acetyliert das zurückbleibende Öl. Das braune Rohprodukt gibt man mit Chloroform/Aceton 3 : 1 über eine kurze Kieselgelsäule und erhält 136 mg (90%) 95b als farbloses Öl, welches auch nach PSC-Reinigung nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

IR (KBr): 2980, 2940 (CH), 1755 (-CO-O-), 1685, 1665, 1540 (-CO-NH-), 1430, 1375 (O-CO-CH₃), 1235, 1035 (C-O) cm⁻¹. -



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): τ = 2.87 (d, NH, J = 8.5 Hz), 4.4 - 4.7 (m, 1,2,3,5,6-H), 5.61 (m, 4,7-H), 7.83 (s, O-COCH₃), 7.98 (s, O-COCH₃), 8.02 (s, O-COCH₃), 8.04 (s, N-COCH₃).

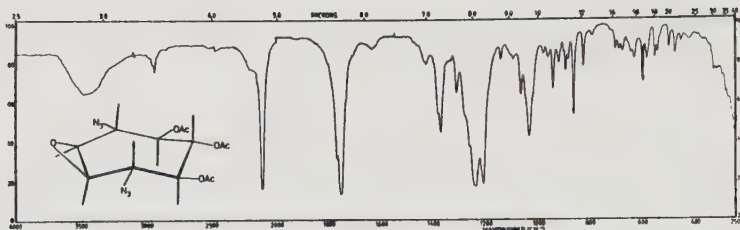
$C_{21}H_{30}N_2O_{12}$	(502.5)	Ber.	C 50.20	H 6.02	N 5.58
		Gef.	C 49.58	H 6.09	N 5.40

[1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 β ,6 α ,7 α]-3,4,5-Tri-O-acetyl-2,6-diazido-8-oxabicyclo
[5.1.0]octan-3,4,5-triol 96 und [1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β ,7 α]-3,4,5-Tri-
O-acetyl-2,6-diazido-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-3,4,5-triol 97

176 mg (0.5 mmol) 85b werden im Mörser mit 1 g wasserfreiem Dinatriumhydrogenphosphat intensiv verrieben. Diese Mischung wird bei 0°C mit einer frisch hergestellten Lösung von 260 mg (2 mmol) Trifluorperessigsäure in 7.5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 24 h Stehen bei Raumtemperatur ist dünnschichtchromatographisch noch Ausgangsprodukt nachweisbar, weshalb bei 0°C nochmals die gleiche Menge Puffer und Persäure zugegeben werden. Nach weiteren 24 h ist kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Man filtriert den Puffer ab, wäscht gründlich mit Methylenchlorid nach, schüttelt die Säure mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 182 mg (99%) eines kristallinen Rohprodukts, welches laut DC aus zwei Komponenten besteht. Die Auftrennung erfolgt durch PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 6 : 1). Man isoliert 102 mg (55%) 96 (59% relativer Anteil, R_f ca. 0.3) und 71 mg (39%) 97 (41% rel. Anteil, R_f ca. 0.1). Gesamtausbeute 173 mg (94%).

96: Schmp. 163°C

IR (KBr): 2940 (CH), 2105 (N_3), 1770, 1755 (C=O),
1385, 1370 (O-CO-CH₃), 1245, 1240, 1210,
1035 (C-O), 865 cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.75$ (m, 4-H), 4.81 (m, 3,5-H), 6.45 (AA', 2,6-H, $J_{2,3} = J_{5,6} = 10$ Hz, $|J_{1,2} + J_{2,7}| = 6.5$ Hz), 6.91 (XX', 1,7-H, $J_{1,7} = 0$ Hz), 7.87 (s, O-COCH₃), 7.97 (s, O-COCH₃).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ (368.3)

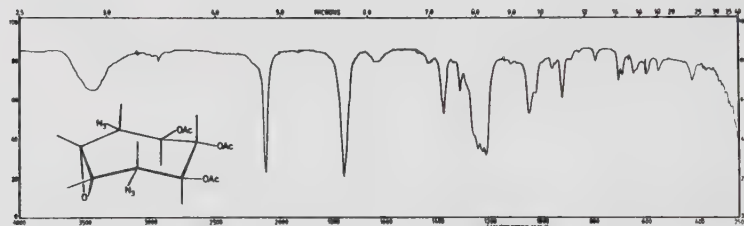
Ber. C 42.40 H 4.38 N 22.82

Gef. C 42.45 H 4.28 N 23.03

97: Schmp. 199°C

IR (KBr):

2940 (CH), 2115 (N₃), 1760 (C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1245, 1230, 1215, 1050 (C-O) cm^{-1} . -



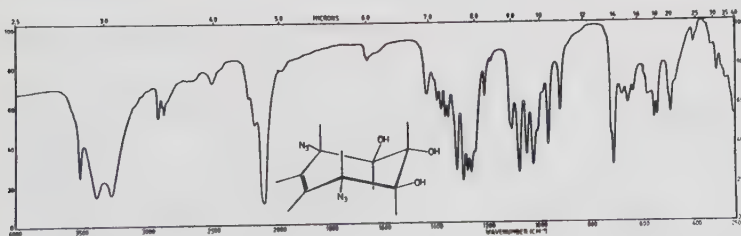
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.73$ (dd, 3,5-H, $J_{2,3} = J_{5,6} = 10$ Hz, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz), 5.02 (t, 4-H), 6.02 (d, 2,6-H), 6.62 (s, 1,7-H, $J_{1,2} = 0$ Hz), 7.90 (s, O-COCH₃), 7.99 (s, O-COCH₃).

$C_{13}H_{16}N_6O_7$ (368.3)	Ber.	C 42.40	H 4.38	N 22.82
	Gef.	C 42.19	H 4.08	N 22.94

[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,7 β]-4,7-Diazo-cyclonon-5-en-1,2,3-triol 85a

176 mg (0.5 mmol) 85b werden in 3 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0.1 ml einer 0.02-molaren Natriummethanolatlösung versetzt. Nach 1 h ist die Verseifung zum Triol 85a vollständig. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert. Man erhält 111 mg (98%) 85a als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 128°C, welche nur begrenzt haltbar sind und sich beim Stehenlassen allmählich unter Braunfärbung zersetzen.

IR (KBr): 3520, 3390, 3280 (OH), 2920, 2880 (CH), 2120 (N_3), 1320, 1295, 1280, 1265, 1110, 1080, 1050, 1030 (C-O), 970, 920, 720 cm^{-1} . -



1H -NMR (180 MHz, $[D_6]$ -Aceton): τ = 4.56 (AA', 5,6-H), 5.13 (m, 2-OH), 5.69 (m, 1,3-H), 6.18 (m, 1,3-OH), 6.41 (m, 2-H), 6.66 (XX', 4,7-H).

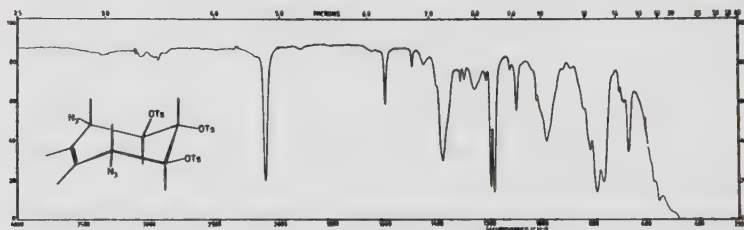
$C_7H_{10}N_6O_3$ (226.2)	Ber.	C 37.17	H 4.46	N 37.15
	Gef.	C 36.87	H 4.33	N 37.05

[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,7 β]-4,7-Diazido-1,2,3-tri-O-(p-tolylsulfonyl)-
cyclohept-5-en-1,2,3-triol 111

Man löst 452 mg (2.0 mmol) 85a in 20 ml absolutem Pyridin, kühlt die Lösung auf 0°C und gibt portionsweise insgesamt 2350 mg (7.2 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid zu. Nach 1 h entfernt man das Eisbad und läßt die Reaktionsmischung 7 d bei Raumtemperatur stehen. Man engt bis zur Trockne ein und chromatographiert den braunen Rückstand mit Methylenchlorid an einer Kieselgelsäule (60g SiO₂, l = 25 cm, ϕ = 2.5 cm). Nach überschüssigem p-Toluolsulfonsäureanhydrid erhält man 1003 mg (73%) 111 als farbloses Öl. Auf der Säule verblieben undefinierte Zersetzungsprodukte.

Aus CH₂Cl₂/CCl₄ bei -30°C erhält man 111 in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 45°C. Sowohl in Substanz als auch in Lösung erfolgt langsame Zersetzung unter Braunfärbung, weshalb bisher keine korrekte Elementaranalyse vorliegt.

IR (CCl₄): 3060, 2920 (CH), 2110 (N₃), 1600 (C=C),
1495, 1375, 1190, 1180 (SO₂), 1095, 980,
815, 790, 765, 670 cm⁻¹. -



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): τ = 2.21 (m, 6 Tosyl-H), 2.61 (m, 6 Tosyl-H), 4.33 (AA', 5,6-H), 5.14 (t, 2-H,

$J_{1,2} = J_{2,3} = 4 \text{ Hz}$, 5.27 (dd, 1,3-H,
 $J_{3,4} = J_{1,7} = 6.5 \text{ Hz}$), 5.62 (XX', 4,7-H),
 7.52 (s, CH₃).

C₂₈H₂₈N₆O₉S₃ (688.8) Ber. C 48.83 H 4.10 N 12.20 S 13.97

[1 α ,4 α ,5 α ,6 α]-4-(p-Tolylsulfonyl)amino-6-O-(p-tolylsulfonyl)-8-
(p-tolylsulfonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-6-ol 115

1.72 g (2.5 mmol) 111 werden in 40 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid dest. Tetrahydrofuran gelöst und unter starkem Rühren und Eiskühlung so zu einer Aufschlämmung von 760 mg (20 mmol) LiAlH₄ in 20 ml frisch absolutiertem THF zugetropft, daß die Innentemperatur zwischen 10 und 15°C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h ohne Kühlung weitergerührt, dann über eine D 4-Fritte abgesaugt und mit wenig absol. THF nachgewaschen. Das Filtrat wird in einem Methanol/Trockeneis-Bad auf -60°C gekühlt und überschüssiges LiAlH₄ unter kräftigem Rühren tropfenweise mit Wasser zersetzt, sodaß die Innentemperatur -30°C nicht überschreitet. Danach gibt man eine Lösung von 7.6 g (20 mmol) Ethylendiamin-tetraessigsäure-tetranatriumsalz (Na₄-EDTA) und 4.5 g (80 mmol) Kaliumhydroxid in 7.5 ml Wasser zu und läßt die Mischung unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur kommen.

Nun setzt man der gelartigen Mischung zur besseren Filtrierbarkeit 25 g körniges Kaliumcarbonat zu, versetzt mit 50 ml Methylenchlorid und saugt über eine D 4-Fritte ab. Den festen Filterrückstand über-

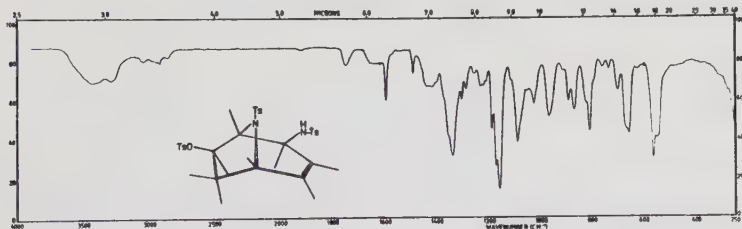
führt man in einen Scheidetrichter, gibt 50 ml Methylenchlorid zu, schüttelt 15 min lang und filtriert. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben ca. 500 mg eines gelblichen, trüben Öls, welches sofort in 200 ml absol. Methylenchlorid aufgenommen wird. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, mit 3 ml absol. Triethylamin versetzt, und portionsweise werden insgesamt 3.92 g (12 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid zugegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

Das Lösungsmittel sowie überschüss. Triethylamin werden i. Vak. abgezogen. Eine erste grobe Auftrennung des dunkelbraunen Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton 9 : 1 als Elutionsmittel. Nach überschüss. p-Toluolsulfonsäureanhydrid erhält man als Hauptfraktion 1220 mg eines orangefarbenen Öls, welches jedoch dünnschichtchromatographisch nicht einheitlich ist. Eine weitere Auftrennung des komplexen Gemisches wird durch PSC an Kieselgel mit Methylenchlorid als Laufmittel erreicht. Neben mindestens vier schwächeren Zonen erscheint eine gelbe Hauptzone. Diese wird mit Methylenchlorid eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abgezogen, wobei sich der Kolbeninhalt von gelb nach dunkelrot-violett verfärbt. Der dunkle, halbfeste Rückstand (ca. 700 mg) wird mit Methylenchlorid/Aceton 9 : 1 über eine kurze Aluminiumoxid-Säule gegeben, wobei die Färbung am Start zurückbleibt. Man isoliert 470 mg eines farblosen Öls, aus welchem nach dem Lösen in Chloroform und tropfenweisem Versetzen mit Methanol farblose Kristalle abgeschieden werden. Auf diese Weise können in kristalliner Form 400 mg (26.5%) 115 isoliert werden.

Die Aufarbeitungsmethode sowie die einzelnen Chromatographieschritte sind noch nicht endgültig ausgearbeitet und werden bei später folgenden Versuchen variiert werden. Dadurch soll eine bessere Trennung (unter möglichst schonenden Bedingungen) sowie die Identifizierung von weiteren Produkten erreicht werden.

Farblose Kristalle, Schmp. 160 - 163°C

IR (KBr): 3040, 2920 (CH), 1750, 1595 (C=C), 1490, 1340, 1190, 1175, 1160 (SO₂), 1090, 970, 895, 875, 815, 660, 570 cm⁻¹.



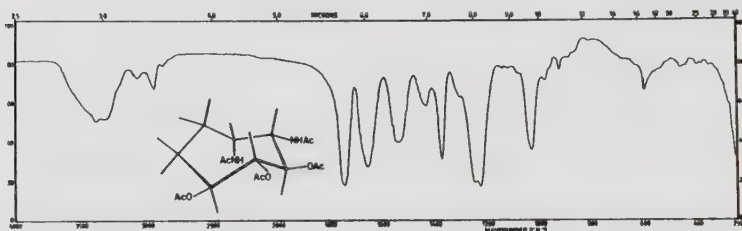
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): τ = 2.17, 2.44, 2.51, 2.61, 2.66, 2.82
 (12 arom. Tosyl-H), 3.97 (ddd, 2-H), 4.65
 (ddd, 3-H), 4.79 (d, NH), 5.40 (dd, 6-H),
 5.59 (ddd, 1-H), 6.12 (ddd, 4-H), 6.17 (m,
 5-H), 7.51 (s, Tosyl-CH₃), 7.53 (s, Tosyl-
 CH₃), 7.59 (s, Tosyl-CH₃), 8.00 (ddd, 7-H),
 8.67 (ddd, 7'-H);
 J_{1,2} = 6 Hz; J_{2,3} = 9.5 Hz; J_{3,4} = 4.5 Hz;
 J_{4,5} = 2 Hz; J_{5,6} = 0 Hz; J_{6,7} = 7.5 Hz;
 J_{7,7'} = 13.5 Hz; J_{1,7} = 0 Hz; J_{1,7'} = 6 Hz;
 J_{6,7'} = 5 Hz; J_{1,5} = 1.5 Hz; J_{3,5} = 1.8 Hz;
 J_{2,4} = 1 Hz; J_{4,NH} = 10.5 Hz.

$C_{28}H_{30}N_2O_7S_3$ (602.7) Ber. C 55.80 H 5.02 N 4.65
Gef. C 56.15 H 5.06 N 4.81

[1 α ,2 β ,3 α ,4 β ,5 β]-4,5-Diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-cycloheptan-
1,2,3-triol 120b

176 mg (0.5 mmol) 86b werden mit Platindioxid als Katalysator 24 h unter Normalbedingungen hydriert und das Produkt acetyliert. 120b konnte bisher nicht kristallin erhalten werden; beim Einengen einer CCl_4 -Lösung erhält man 120b als festen, farblosen Schaum.

IR (KBr): 3070, 2940 (CH), 1745 (-CO-O-), 1660, 1550 - 1530 (-CO-NH-), 1440, 1370 (O-CO-CH₃), 1250, 1225, 1030 (C-O) cm⁻¹. -



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): τ = 3.30 (d, NH, J = 8 Hz), 3.46 (d, NH, J = 8 Hz), 4.80 - 5.03 (m, 1,2,3-H), 5.53 (ddd, 4-H, J_{3,4} = 10.5 Hz, J_{4,5} = 2 Hz), 5.72 (m, 5-H), 7.89 (s, O-COCH₃)*, 7.92 (s, N-COCH₃)*, 7.93 (s, N-COCH₃)*, 7.96 (s, O-COCH₃)*, 7.8 - 8.5 (m, 6,7-H).

* vertauschbar

$C_{17}H_{26}N_2O_8$	(386.4)	Ber.	C	52.84	H	6.78	N	7.25
		Gef.	C	52.79	H	7.12	N	7.14

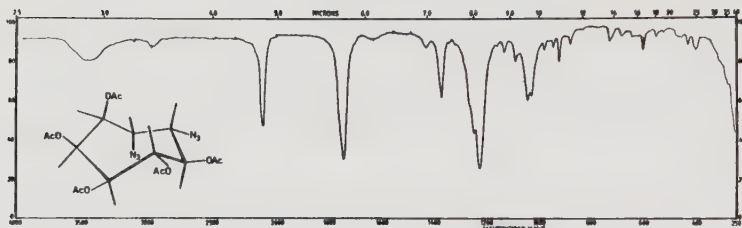
$[1\alpha, 2\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\alpha, 6\beta, 7\beta]$ -1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7-diazo-
cycloheptan-1,2,3,4,5-pentol 121b und $[1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha]$ -
1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7-diazo-cycloheptan-1,2,3,4,5-pentol
122b

300 mg (0.85 mmol) 86b werden in einem Gemisch von 60 ml Ethanol und 15 ml Wasser gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 168 mg (1.06 mmol) $KMnO_4$ und 300 mg $MgSO_4$ in 5 ml H_2O wird innerhalb von 10 min zugegeben, nach beendeter Zugabe wird noch 20 min bei 0°C weitergerührt. Man engt i. Vak. weitgehend ein und filtriert den Braunstein ab. Die wässrige Lösung wird 7 mal mit je 25 ml Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 245 mg eines farblosen Öls, welches 24 h bei Raumtemperatur acetyliert wird. Das nach üblicher Aufarbeitung isolierte braune Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule (10 g) gegeben ($CHCl_3$ /Aceton 3 : 1). Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 280 mg eines gelben Öls, aus welchem durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol 166 mg (42%) 121b und 89 mg (22%) 122b gewonnen werden können. Gesamtausbeute 255 mg (64%), relative Anteile 65% 121b und 35% 122b. Weitere Produkte konnten weder isoliert noch identifiziert werden.

121b: Schmp. 170°C

IR (KBr):

2970 (CH), 2130 (sh), 2110 (N_3), 1745 (C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1250, 1225, 1045, 1030 (C-O), 925 cm⁻¹. -



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): τ = 4.43 (dd, 2-H), 4.49 (dd, 3-H), 4.60 (dd, 1-H), 4.74 (dd, 4-H), 4.80 (dd, 5-H), 5.87 (dd, 6-H), 5.96 (dd, 7-H), 7.79, 7.80, 7.91, 7.92, 8.00 (s, 5 O-COCH₃);
 $J_{1,2}$ = 3 Hz; $J_{2,3}$ = 1 Hz; $J_{3,4}$ = 9 Hz;
 $J_{4,5}$ = 2.5 Hz; $J_{5,6}$ = 6 Hz; $J_{6,7}$ = 2 Hz;
 $J_{1,7}$ = 9.5 Hz.

C₁₇H₂₂N₆O₁₀ (470.4)

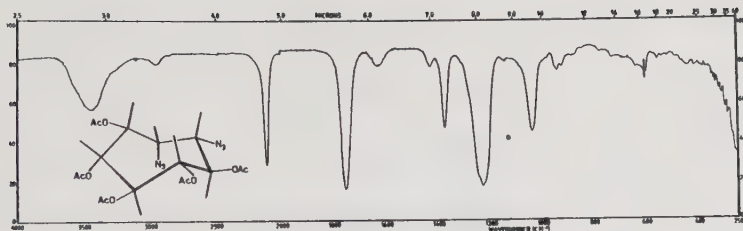
Ber. C 43.41 H 4.71 N 17.87

Gef. C 43.54 H 4.54 N 17.88

122b: Schmp. 90°C

IR (KBr):

2980 - 2920 (CH), 2110 (N_3), 1755 (C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1260 - 1200, 1040 (C-O) cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.46$ (dd, 5-H), 4,47 (dd, 3-H), 4.60 (dd, 1-H), 4.67 (ddd, 2-H), 4.85 (dd, 4-H), 5.90 (ddd, 7-H), 6.08 (dd, 6-H), 7.84, 7.87, 7.88, 7.93, 7.96 (s, 5 O-COCH₃);
 $J_{1,2} = 3$ Hz; $J_{2,3} = 8$ Hz; $J_{3,4} = 7.5$ Hz;
 $J_{4,5} = 7.5$ Hz; $J_{5,6} = 9$ Hz; $J_{6,7} = 2.5$ Hz;
 $J_{1,7} = 3$ Hz; $J_{2,7} = 1$ Hz.

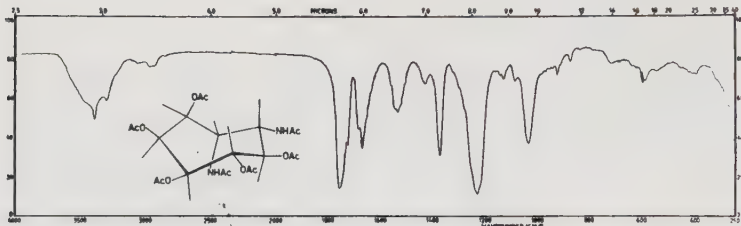
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_{10}$	(470.4)	Ber.	C	43.41	H	4.71	N	17.87
		Gef.	C	43.64	H	4.68	N	17.58

[1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 α ,6 β ,7 β]-6,7-Diacetamido-1,2,3,4,5-penta-O-acetyl-
cycloheptan-1,2,3,4,5-pentol 123b

94 mg (0.2 mmol) 121b werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 20 mg Platindioxid 24 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats bis zur Trockne wird mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Das braune Rohprodukt wird mit Aktivkohle gereinigt. Aus Methanol erhält man 97 mg (97%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 250°C.

IR (KBr):

3390 (NH), 2970, 2950, 2930 (CH), 1755,
1725 (-CO-O-), 1685, 1670, 1535 (-CO-NH-),
1375, (O-CO-CH₃), 1230, 1035 (C-O) cm⁻¹.



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): τ = 3.36 (d, NH, J = 9 Hz), 3.50 (d, NH, J = 8.5 Hz), 4.43 (dd, 2-H, J_{1,2} = 2.5 Hz, J_{2,3} = 1.5 Hz), 4.64 (A-Teil von AB, 4-H, J_{3,4} = 8.1 Hz, J_{4,5} = 5 Hz), 4.67 (B-Teil, 3-H), 4.73 (dd, 1-H, J_{1,7} = 9 Hz), 4.93 (dd, 5-H, J_{5,6} = 7.5 Hz), 5.23 (mc, 6,7-H), 7.78 (s, O-COCH₃), 7.87 (s, N-COCH₃), 7.95 (s, O-COCH₃), 7.99 (s, O-COCH₃), 8.01 (s, O-COCH₃), 8.20 (s, N-COCH₃).

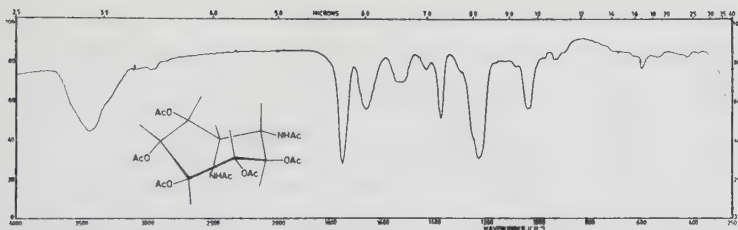
C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₁₂ (502.5)	Ber.	C	50.20	H	6.02	N	5.58
	Gef.	C	49.99	H	6.20	N	5.28

[1α,2α,3β,4α,5β,6α,7α]-6,7-Diacetamido-1,2,3,4,5-penta-O-acetyl-
cycloheptan-1,2,3,4,5-pentol 124b

94 mg (0.2 mmol) 122b wurden wie oben beschrieben hydriert und acetyliert. Es wurden 96 mg (96%) 124b als farbloser Schaum erhalten.

IR (KBr):

1755 (-CO-O-), 1660, 1550 - 1510 (-CO-NH-),
1270 - 1200, 1040 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 3.22$ (d, NH, $J = 8$ Hz), 3.47 (d, NH, $J = 7$ Hz), 7.83, 7.85, 7.87, 7.90, 7.95, 7.98, 8.01 (s, 5 O-COCH₃, 2 N-COCH₃);

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz,

$\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 2 : 1):

$\tau = 4.46$ (dd, 3-H), 4.51 (dd, 1-H), 4.61 (dd, 5-H), 4.70 (dd, 2-H), 4.72 (dd, 4-H), 5.29 (dd, 7-H), 5.48 (dd, 6-H);
 $J_{1,2} = 2$ Hz; $J_{2,3} = 9.5$ Hz; $J_{3,4} = 7$ Hz;
 $J_{4,5} = 6.5$ Hz; $J_{5,6} = 8$ Hz; $J_{6,7} = 3.5$ Hz;
 $J_{1,7} = 3.5$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (502.5)

Ber. C 50.20 H 6.02 N 5.58

Gef. C 50.11 H 6.25 N 5.11

$[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 4\beta, 5\alpha, 6\alpha, 7\alpha]$ -2,3,4-Tri-O-acetyl-5,6-diazido-8-oxabicyclo

$[5.1.0]$ octan-2,3,4-triol 125 und $[1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\beta, 6\beta, 7\alpha]$ -2,3,4-Tri-

O-acetyl-5,6-diazido-8-oxabicyclo $[5.1.0]$ octan-2,3,4-triol 126

176 mg (0.5 mmol) 86b werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und

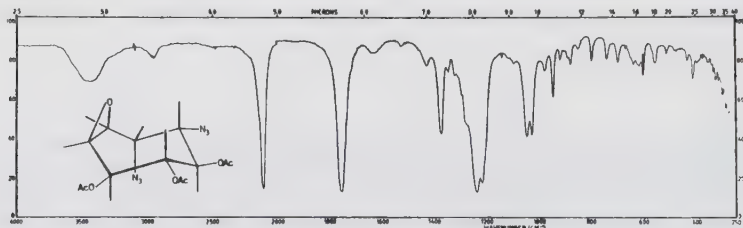
1 g wasserfreies Dinatriumhydrogenphosphat als Puffer zugegeben.

Zu dieser Mischung gibt man 5 d lang alle 12 h eine Lösung von 200 mg (1.5 mmol) Trifluorperessigsäure in 2 ml Methylenchlorid sowie 500 mg Puffer. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Benzol/Essigester 7 : 1). Nach 5 d ist keine Veränderung des Chromatogramms mehr zu beobachten. Man filtriert den Puffer ab, wäscht gründlich mit Methylenchlorid nach, schüttelt die Säure mit Natriumbicarbonatlösung aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 170 mg (92%) eines farblosen Öls, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Olefinsignale mehr aufweist. Durch PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 7 : 1) erhält man 118 mg (64%) 125 (rel. Anteil 76%, R_f ca. 0.5) und 38 mg (21%) 126 (rel. Anteil 24%, R_f ca. 0.4). Aus Methanol erhält man beide in farblosen Kristallen.

125: Schmp. 102°C

IR (KBr):

2965, 2950 (CH), 2105 (N_3), 1755 (C=O),
1370 (O-CO- CH_3), 1240, 1220, 1045, 1030
(C-O) cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.56$ (d, 2-H, $J_{2,3} = 9.5$ Hz), 4.70
(A-Teil, 3(od. 4)-H, $J_{3,4} = 9.5$ Hz), 4.75
(B-Teil, 4(od. 3)-H), 5.46 (dd, 6-H, $J_{5,6}$
 $= 2$ Hz, $J_{6,7} = 6$ Hz), 6.06 (dd, 5-H, $J_{4,5}$
 $= 9.5$ Hz), 6.58 (dd, 7-H, $J_{1,7} = 4.5$ Hz),

6.75 (d, 1-H, $J_{1,2} = 0$ Hz), 7.86 (s, O-COCH₃),
7.88 (s, O-COCH₃), 7.96 (s, O-COCH₃).

C₁₃H₁₆N₆O₇ (368.3)

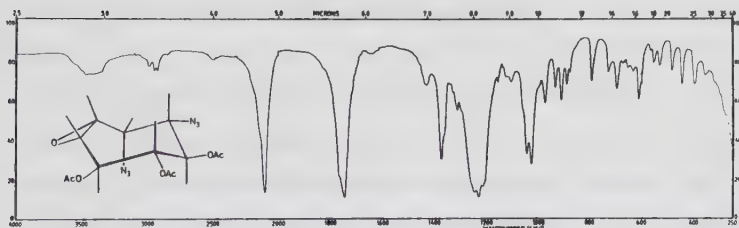
Ber. C 42.40 H 4.38 N 22.82

Gef. C 42.10 H 4.22 N 22.91

126: Schmp. 127°C

IR (KBr):

2990, 2950, 2930 (CH), 2100 (N₃), 1780 -
1730 (C=O), 1375 (O-CO-CH₃), 1280 - 1200,
1045, 1030 (C-O) cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\tau = 4.60$ (dd, 4-H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz),
4.66 (dd, 2-H, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, $J_{2,3} = 11$ Hz),
4.81 (dd, 3-H), 5.48 (dd, 6-H, $J_{5,6} = 1.5$ Hz,
 $J_{6,7} = 5$ Hz), 6.37 (dd, 5-H), 6.56 (dd,
7-H, $J_{1,7} = 4.5$ Hz), 6.78 (dd, 1-H), 7.91
(s, O-COCH₃), 7.92 (s, O-COCH₃), 7.98
(s, O-COCH₃).

C₁₃H₁₆N₆O₇ (368.3)

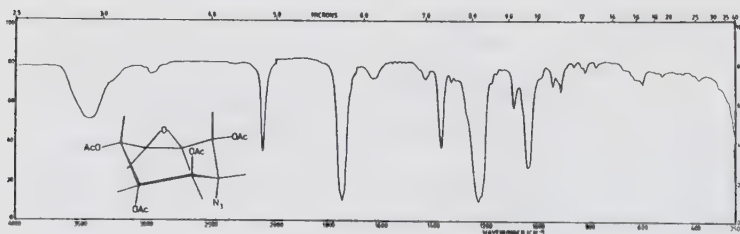
Ber. C 42.40 H 4.38 N 22.82

Gef. C 42.20 H 4.21 N 22.78

[1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 α]-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-5-azido-8-oxabicyclo
[5.1.0]octan-2,3,4,6-tetraol 135b

432 mg (2.0 mmol) 52 werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 520 mg (8.0 mmol) Natriumazid und 440 mg (2.2 mmol) $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ 6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Magnesiumhydroxid abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der bräunliche Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und 24 h mit Essigester kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 369 mg (85%) eines farblosen Öls, welches zur Charakterisierung mit Pyridin/Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur acetyliert wird. Nach Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol isoliert man 560 mg (73%) 135b als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 165°C ; in der Mutterlauge konnten keine weiteren definierten Produkte identifiziert werden.

IR (KBr): 2960 (CH), 2110 (N_3), 1700 (C=O), 1370 (O-CO- CH_3), 1230, 1040 (C-O) cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.77$ (dd, 4-H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 4.5$ Hz),
 4.81 (d, 3-H, $J_{2,3} = 0$ Hz), 4.98 (d,
 2(od. 6)-H, $J_{1,2} = J_{6,7} = 6$ Hz, $J_{5,6} =$
 0 Hz), 5.03 (d, 6(od. 2)-H), 5.96 (d, 5-H),

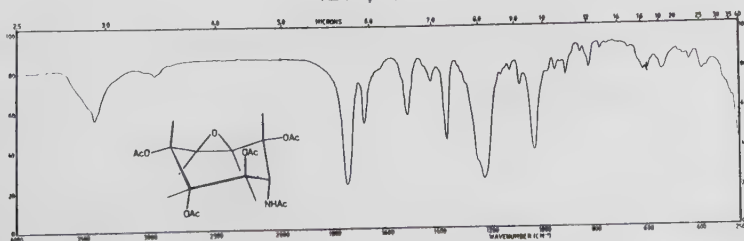
6.54 (dd, 1(od. 7)-H, $J_{1,7} = 5.5$ Hz), 6.64 (dd, 7(od 1)-H), 7.82 (s, O-COCH₃), 7.83 (s, O-COCH₃), 7.84 (s, O-COCH₃), 7.89 (s, O-COCH₃).

C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₉	(385.3)	Ber.	C	46.76	H	4.97	N	10.90
		Gef.	C	46.78	H	4.82	N	10.61

[1 α ,2 α ,3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 α]-5-Acetamido-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2,3,4,6-tetraol 137b

116 mg (0.3 mmol) 135b werden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 25 mg Platindioxid 24 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Alkohols i. Vak. wird der ölige Rückstand mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Nach Abziehen von überschüss. Reagens erhält man 118 mg eines farblosen Öls, aus welchem nach Versetzen mit Methanol/Ether und längerem Aufbewahren bei -30°C 112 mg (93%) 137b als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 203 - 205°C isoliert werden können.

IR (KBr): 2960, 2920 (CH), 1750 (-CO-O-), 1685, 1520 (-CO-NH-), 1370 (O-CO-CH₃), 1260 - 1210, 1040 (C-O) cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.03$ (d, NH, $J_{5,\text{NH}} = 10$ Hz), 4.61 (br.d, 3-H, $J_{2,3} = 5$ Hz), 4.92 (m, 4-H), 5.01 (X_2 -Teil, 2,6-H), 5.30 (m, 5-H, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 1.5$ Hz), 6.61 (A-Teil, 1(od. 7)-H, $J_{1,7} = 4.5$ Hz, $J_{1,2} = J_{6,7} = 6$ Hz), 6.65 (B-Teil, 7(od. 1)-H), 7.81 (s, O-COCH₃), 7.82 (s, O-COCH₃), 7.87 (s, O-COCH₃), 7.96 (s, N-COCH₃).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$	(401.4)	Ber.	C 50.87	H 5.78	N 3.49
		Gef.	C 51.09	H 5.69	N 3.34

Umsetzung von 52 mit Natriumazid

Eine Lösung von 150 mg (0.7 mmol) 52 in 20 ml Wasser wurde mit 273 mg (4.2 mmol) aktiviertem Natriumazid und 160 mg (0.8 mmol) $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ 90 h rückfließend erhitzt. Am Ende der Reaktionszeit war das Reaktionsprodukt dunkelbraun gefärbt. Nach Abkühlen wurde vom Magnesiumhydroxid abfiltriert, 20 mal mit je 10 ml Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Laut DC entstand ein komplexes Produktgemisch. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der gelbe, ölige Rückstand (73 mg) acetyliert. Nach Aufarbeitung und PSC wurden aus der Hauptzone 70 mg (21%) eines farblosen Öls isoliert, welches laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Gemisch verschiedener Diazide ist. Die Elementaranalyse bestätigte diese Bruttozusammensetzung. Eine Trennung konnte nicht erreicht werden.

Umsetzung des Monoazids 135a mit Natriumazid

217 mg (1.0 mmol) 135a wurden in 20 ml Ethylenglykolmonomethylether mit 325 mg (5.0 mmol) aktiviertem Natriumazid und 120 mg (0.6 mmol) $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 50 h unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wurde filtriert, i. Vak. eingeengt, mit wenig Wasser aufgenommen und 48 h kontinuierlich mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels blieben 234 mg (90%) eines bräunlichen Öls, welches wie üblich acetyliert wurde. Nach Aufarbeitung isolierten wir 410 mg (87%) eines braunen Öls, nach PSC aus der Hauptzone 383 mg (81%) farbloses Öl, welches laut ^1H -NMR-Spektrum ein Gemisch von Diazidsubstitutionsprodukten darstellt. Eine Trennung des Gemisches konnte bisher nicht erreicht werden.

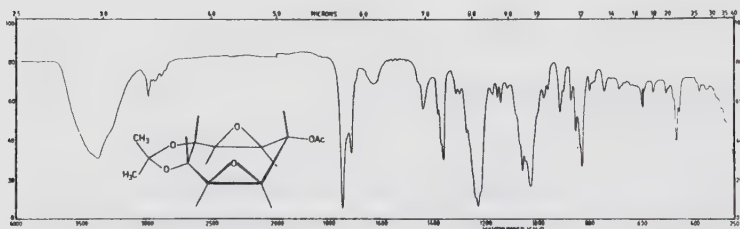
Hydrazinolyse von 52

150 mg (0.7 mmol) 52 wurden mit 0.5 ml 80% Hydrazinhydrat 3 h rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von frisch hergestelltem Raney-Nickel (aus 0.5 g Ni/Al-Legierung) wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt und anschließend 20 h bei Raumtemperatur und 10 bar H_2 hydriert. Das Rohprodukt wurde acetyliert; laut DC entstand ein sehr komplexes Produktgemisch, welches nicht weiter untersucht wurde.

[1 α ,2 α ,3 α ,5 α ,6 α ,7 α ,8 α]-2-O-Acetyl-6,7-di-O-isopropyliden-4,9-dioxatricyclo[6.1.0.0^{3,5}]nonan-2,6,7-triol 153

865 mg (4 mmol) 52 werden in 10 ml Acetondimethylacetal mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 30 min rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen versetzt man mit 40 ml Methylenchlorid, schützt die Säure mit wenig Natriumhydrogencarbonatlösung aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 923 mg (90%) 153, aus Methanol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 134°C.

IR (KBr): 2980 (CH), 1750 (C=O), 1715, 1380, 1370, 1360 (C(CH₃)₂, O-CO-CH₃), 1230, 1060, 1030 (C-O), 830 cm⁻¹. -



¹H-NMR (180 MHz, CDCl₃): τ = 5.78 (AA', 6,7-H), 5.99 (t, 2-H, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 7 Hz), 6.64 (dd, 1,3-H, $J_{3,5}$ = $J_{1,8}$ = 4.5 Hz), 6.76 (XX', 5,8-H), 7.83 (s, O-COCH₃), 8.47 (s, CH₃), 8.63 (s, CH₃). -

¹³C-NMR (25 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (C=O), 109.0 (C-10), 76.3 (C-6,7), 76.2 (C-2), 55.5 (C-1,3 (od. C-5,8)), 53.6 (C-5,8 (od. C-1,3)), 27.3 (C-11 (od. C-12)), 24.8 (C-12 (od. C-11)), 20.8 ppm (CH₃).

C₁₂H₁₆O₆ (256.3)

Ber. C 56.25 H 6.29

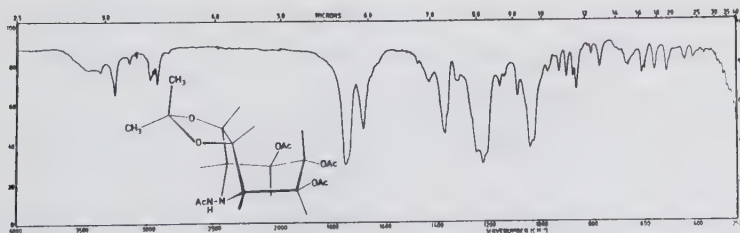
Gef. C 56.02 H 6.40

[1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β ,7 β]-8-Acetamido-2,3,4-tri-O-acetyl-6,7-di-O-isopropyliden-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,6,7-pentol 158b

128 mg (0.5 mmol) 153 werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 0.5 ml 80% Hydrazinmonohydrat 3 h rückfließend erhitzt. Man engt bis zur Trockne ein und acetyliert den Rückstand mit Pyridin/Acetanhydrid. Nach Entfernen von überschüss. Reagens wird in Methanol aufgenommen und die braune Lösung mit Aktivkohle gereinigt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 188 mg (91%) 158b als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 201°C.

IR (KBr):

3260 (NH), 2980, 2935 (CH), 1750 (-CO-O-),
1680 (-CO-NH-), 1370, 1360 (C(CH₃)₂,
O-CO-CH₃), 1250, 1225, 1045, 1030 (C-O)
cm⁻¹. -



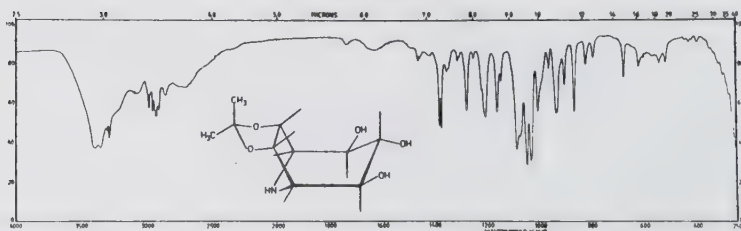
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 2.44$ (s, NH), 5.02 (dd, 2,4-H, $J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$ Hz), 5.12 (s, 6,7-H), 5.17 (t, 3-H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz), 6.22 (d, 1,5-H), 7.85 (s, N-COCH₃), 7.90 (s, O-COCH₃), 7.95 (s, O-COCH₃), 8.38 (s, CH₃), 8.59 (s, CH₃).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$	(414.4)	Ber.	C 52.17	H 6.32	N 6.76
		Gef.	C 51.93	H 6.49	N 6.69

[1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β ,7 β]-6,7-Di-O-isopropyliden-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,6,7-pentol 159a

256 mg (1 mmol) 153 werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 1 ml 80% Hydrazinhydrat-Lösung 3 h rückfließend erhitzt. Man versetzt mit frisch vorbereitetem Raney-Nickel (aus 1 g Ni/Al-Legierung) und hydriert anschließend 12 h bei Raumtemperatur und 10 bar H₂. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung kristallisiert 159a in farblosen Nadeln, welche einmal aus Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 218 mg (94%), Schmp. 222°C.

IR (KBr): 3650 - 3150 (OH, NH), 2980, 2930 (CH), 1380, 1375 (C(CH₃)₂), 1090, 1050, 1035 (C-O) cm⁻¹.



$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz,

$\text{D}_2\text{O} + [\text{D}_5]\text{-Pyridin}$): $\tau = 5.10$ (s, 6,7-H), 6.13 (dd, 2,4-H, $J_{1,2} = J_{4,5} = 4$ Hz, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz), 6.50 (d, 1,5-H), 6.71 (dd, 3-H), 8.38 (s, CH_3), 8.57 (s, CH_3). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, D_2O): $\delta = 111.9$ (C-8), 80.6 (C-6,7), 76.1 (C-3), 71.9 (C-2,4), 64.2 (C-1,5), 25.2, 23.5 ppm (C-9,10).

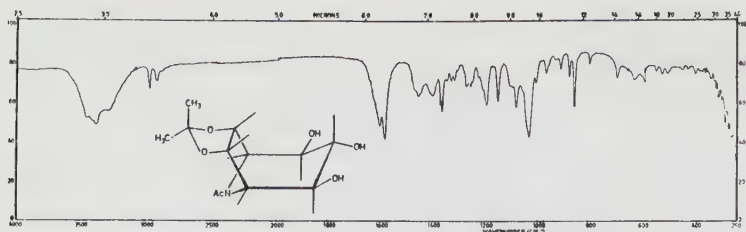
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (231.3)	Ber.	C 51.94	H 7.41	N 6.06
	Gef.	C 51.68	H 7.45	N 6.05

$[1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta, 7\beta]$ -8-Acetyl-6,7-di-O-isopropyliden-8-azabicyclo-

$[3.2.1]\text{octan-2,3,4,6,7-pentol}$ 159b

116 mg (0.5 mmol) 159a werden in 5 ml absol. Methanol gelöst, mit 60 mg (0.6 mmol) Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Man engt bis zur Trockne ein und kristallisiert aus Methanol/Ether; Ausbeute 134 mg (98%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 215°C .

IR (KBr): 3600 - 3100 (OH), 2980, 2925 (CH), 1620, 1580 (-CO-NH-), 1380, 1370 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1040 (C-O), 870 cm^{-1} . -



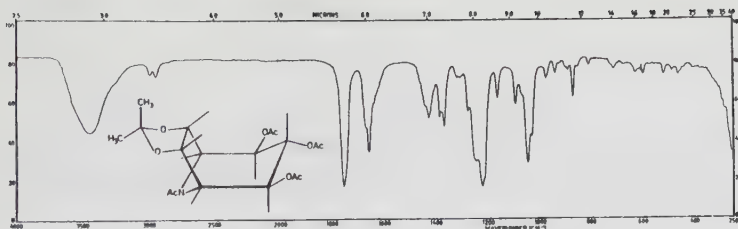
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, D_2O): $\tau = 5.14$ (s, 6,7-H), 5.53 (dd, 1(od. 5)-H, $J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$ Hz, $J_{1,5} = 1.5$ Hz), 5.83 (dd, 5(od. 1)-H), 6.34 (dd, 2(od. 4)-H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz), 6.44 (dd, 4(od. 2)-H), 6.82 (dd, 3-H), 7.83 (s, N-COCH₃), 8.42 (s, CH₃), 8.45 (s, CH₃).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$	(273.3)	Ber.	C 52.74	H 7.01	N 5.12
		Gef.	C 52.52	H 7.11	N 5.13

[1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β ,7 β]-2,3,4-Tri-O-acetyl-8-acetyl-6,7-di-O-isopropyliden-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,6,7-pentol 159c

116 mg (0.5 mmol) 159a werden in 1 ml absol. Pyridin gelöst, mit 0.5 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Man engt im Ölpumpenvakuum bis zur Trockne ein, nimmt in Ethanol auf und läßt zur Kristallisation längere Zeit bei -30°C stehen. Ausbeute 180 mg (90%) 159c als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 146°C .

IR (KBr): 2980, 2940 (CH), 1755 (O-C=O), 1655 (N-C=O), 1425, 1385, 1365 (C(CH₃)₂), 1245, 1220, 1045 (C-O), 870 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 5.01$ (dd, 2(od. 4)-H, $J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$ Hz, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz), 5.06 (dd, 3-H), 5.18 (A-Teil, 6(od 7)-H, $J_{6,7} = 5$ Hz), 5.20 (dd, 4(od. 2)-H), 5.22 (dd, 1(od. 5)-H, $J_{1,5} = 1$ Hz), 5.25 (B-Teil, 7(od. 6)-H), 5.76 (dd, 5(od. 1)-H), 7.84 (s, N-COCH₃), 7.90 (s, O-COCH₃), 7.95 (s, O-COCH₃), 7.98 (s, O-COCH₃), 8.61 (s, CH₃), 8.67 (s, CH₃).

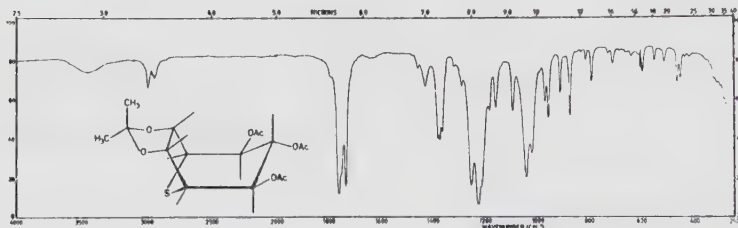
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_9$	(399.4)	Ber.	C	54.13	H	6.31	N	3.51
		Gef.	C	53.95	H	6.58	N	3.29

[1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β ,7 β]-2,3,4-Tri-O-acetyl-6,7-di-O-isopropyliden-8-thiabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4,6,7-pentol 161

77 mg (0.3 mmol) 153 werden in 2.5 ml Ethanol gelöst, eine Lösung von 117 mg (1.5 mmol) Natriumsulfid in 5 ml Wasser zugegeben und die Mischung 5 h rückfließend erhitzt. Man entfernt den Alkohol i. Vak., neutralisiert die wässrige Phase mit verdünnter Essigsäure, extrahiert 7 mal mit je 25 ml Essigester und trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat. Der nach Einengen verbleibende farblose Feststoff wird mit Pyridin/Acetanhydrid ace-

tyliert. Nach Entfernen von überschüss. Reagens i. Vak. nimmt man in Methanol auf und reinigt die braune Lösung mit Aktivkohle. Aus dem farblosen Filtrat kristallisiert 161 beim Einengen aus. Die Ausbeute beträgt 84 mg (75%), weitere Produkte konnten nicht isoliert werden. 161 sublimiert ab ca. 130°C , Schmelzpunkt 209°C .

IR (KBr): 2990, 2960, 2940 (CH), 1760, 1735 (C=O), 1430, 1380, 1375, 1365 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1255, 1225, 1160, 1095, 1045, 1020 (C-O, C-S), 970, 960, 915, 875, 795 cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 4.89$ (dd, 2,4-H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz, $J_{1,2} = J_{4,5} = 3.5$ Hz), 5.09 (s, 6,7-H), 5.15 (dd, 3-H), 6.55 (d, 1,5-H, $J_{1,7} = J_{5,6} = 0$ Hz), 7.95 (s, O-COCH₃), 7.98 (s, O-COCH₃), 8.50 (s, CH₃), 8.63 (s, CH₃).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$ (374.4)

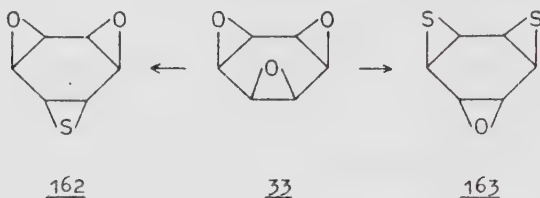
Ber.	C	51.33	H	5.92	S	8.56
Gef.	C	51.40	H	5.94	S	8.32

5. ANHANG

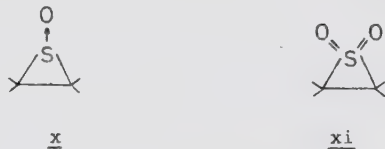
In diesem Anhang werden Untersuchungen, welche in direktem Anschluß an die Diplomarbeit angestellt wurden und in thematischem Zusammenhang mit dieser stehen, zusammengefaßt. Die Numerierung der Formeln und der Literaturzitate wurde dabei fortlaufend an den Hauptteil dieser Arbeit angegliedert bzw. mit diesem verflochten.

5.1. Versuche zur Oxidation von α,α -Dioxa- β -thia- (162) und β -Oxa- α,α -dithia-tris- σ -homobenzol (163)

Im Anschluß an die Diplomarbeit, welche - ausgehend von cis-Benzoltrioxid 32 - unter anderem zur Darstellung von α,α -Dioxa- β -thia- (162) und β -Oxa- α,α -dithia-tris- σ -homobenzol (163) geführt hatte¹⁸⁹⁾, galt unser Interesse der Oxidation der Episulfidfunktion dieser Verbindungen.



Vergleichende theoretische Betrachtungen über Episulfide und deren oxidierte Derivate wurden mehrfach angestellt^{190 - 192)}, wobei die unterschiedlichen Bindungsverhältnisse und der thermische Zerfall dieser Verbindungen im Mittelpunkt des Interesses standen.



Sowohl Episulfoxide (x) als auch Episulfone (xi) zerfallen bei thermischer Belastung in das entsprechende Olefin und Schwefelmonoxid bzw. Schwefeldioxid.

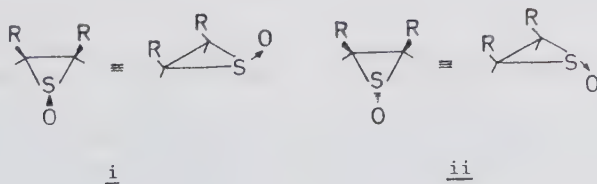
Die Eliminierung von SO aus Episulfoxiden verläuft im allgemeinen nicht stereospezifisch, für den Zerfall werden sowohl radikalische

als auch polare Mechanismen vorgeschlagen^{193 - 196)}.

1977 fanden AALBERSBERG und VOLLHARDT¹⁹⁷⁾ bei der Thermolyse deuterierter Ethylenepisulfoxide die entsprechenden Ethylene mit 95% Retention der Konfiguration, weshalb diese Autoren auch einen konzertierten Prozeß nicht ausschließen.

Die Eliminierung von SO_2 aus Episulfonen verläuft dagegen stets stereospezifisch^{198, 199)}. Nach den Regeln von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie¹²⁶⁾ ist dieser Zerfall als konzertierte, nicht-lineare $[\sigma_{2s} + \sigma_{2s}^*]$ -Cycloreversion thermisch zwar erlaubt²⁰⁰⁾, jedoch energetisch recht ungünstig. Deshalb werden von verschiedenen Autoren mehrstufige Mechanismen bevorzugt diskutiert^{201, 202)}.

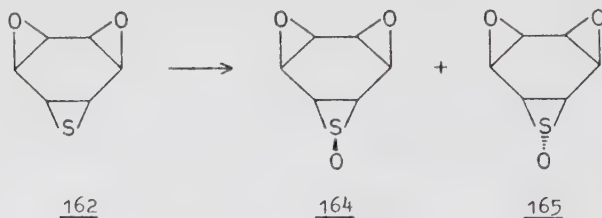
Für die Darstellung von Episulfoxiden sind verschiedene Methoden angewandt worden^{203 - 205)}. Tragen diese Verbindungen einen Substituenten oder zwei benachbarte Substituenten in cis-Stellung, so unterscheidet man zwei Isomere mit syn- (i) bzw. anti-Konfiguration (ii). Die Aktivierungsenergie für die gegenseitige Umwandlung der Isomeren durch Inversion am Schwefelatom liegt dabei so hoch, daß eine Isolierung der reinen Isomeren bei Raumtemperatur meist möglich ist.



Auch für Episulfone sind zahlreiche Beispiele bekannt^{198, 199, 201 - 203, 206)}, jedoch wurden diese meist nicht durch Oxidation der entsprechenden Episulfide, sondern durch Umsetzung von Diazalkanen mit Schwefeldioxid dargestellt.

5.1.1. Oxidation des Monoepisulfids 162

Die ersten Versuche zur Oxidation von 162 wurden mit m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) als Oxidationsmittel nach der von KONDO et al.²⁰⁵⁾ beschriebenen Methode durchgeführt. Wir variierten dabei sowohl die Reaktionstemperatur als auch das Verhältnis von 162 zur eingesetzten Menge an m-CPBA. Nach der Aufarbeitung isoliert man ein Gemisch von exo- 164 und endo-Episulfoxid 165 als farblose kristalline Substanz. Bei äquimolarem Einsatz von 162 und m-CPBA und tiefen Temperaturen ist die Ausbeute quantitativ. Eine Trennung der Isomeren konnte nicht erreicht werden.



Eine eindeutige Abhängigkeit des Verhältnisses, in welchem die Episulfoxide 164 und 165 gebildet werden, sowohl von der Reaktionstemperatur als auch von der Menge des eingesetzten Oxidationsmittels wurde nicht gefunden. Das Verhältnis von 164 zu 165 kann ¹H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich der Intensität des Signals der Protonen 4,5-H in 164 mit demjenigen der Protonen 1',8'-H

in 165 bestimmt werden. Letztere stehen "anti" bezüglich der S-O-Bindung, und ihre Resonanzfrequenz erfährt infolge der ausgeprägten Anisotropie der S-O-Bindung^{207, 208)} eine deutliche Verschiebung zu höherem Feld, verglichen mit der Lage im ursprünglichen Episulfid. Die Protonen 1,8-H stehen "syn" zur S-O-Bindung und erscheinen bei niedrigerer Feldstärke als die entsprechenden Protonen in 162.

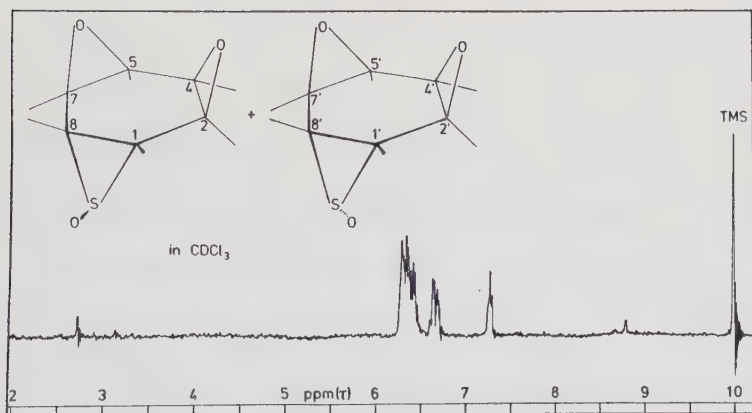


Abb. 40: 60 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 164 und 165

$\tau = 6.2 - 6.5$	m	1,2,7,8-H; 2',4',5',7'-H
6.6 - 6.75	m	4,5-H
7.2 - 7.35	m	1',8'-H

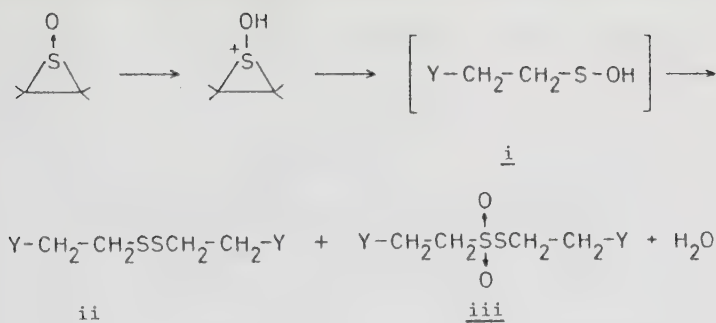
Im experimentellen Teil sind die Daten des Hochfeld-¹H-NMR-Spektrums des Gemisches in [D₆]-DMSO angegeben.

Die Änderung des Produktverhältnisses von 164 zu 165 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zeigt Tabelle 1.

Molares Verhältnis <u>162</u> : m-CPBA	T (°C)	Verhältnis <u>164</u> : <u>165</u>	Nebenprodukte
1 : 0.5	-50	2.4 : 1	noch <u>162</u> vorhanden
1 : 0.95	-50	1.3 : 1	noch <u>162</u> vorhanden
1 : 1	-50	1.7 : 1	-
1 : 1	-25	2.0 : 1	-
1 : 1	0	1.4 : 1	(Phenol)
1 : 2	-50	1.7 : 1	-
1 : 2	-25	2.1 : 1	(Phenol)
1 : 2	0	-	Phenol
1 : 4	-25	2.3 : 1	nicht identifiziert

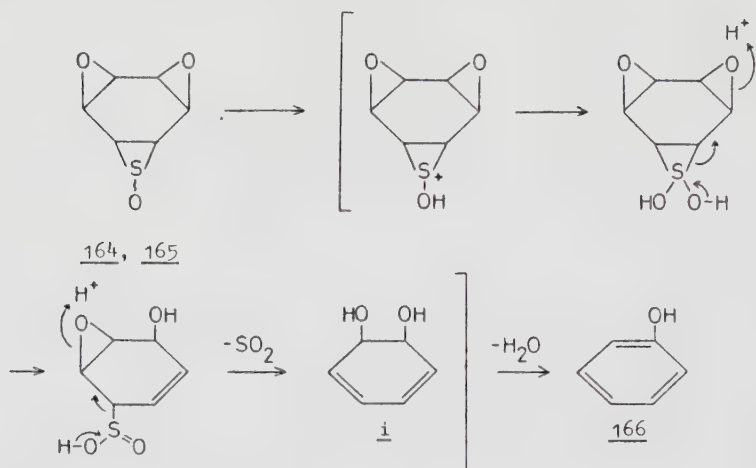
Tabelle 1: Ausbeuteverhältnisse 164 zu 165 bei der Oxidation von 162 mit m-CPBA unter verschiedenen Bedingungen

In einem Fall wurde bei der Oxidation von 162 mit äquimolarer Menge m-CPBA bei 0°C das reine endo-Epissulfoxid 165 erhalten. Es bildet farblose Nadeln (aus CH₂Cl₂/Pentan bei -20°C), die sich ab ca. 90°C zersetzen. Dieses Ergebnis war jedoch unter gleichen Versuchsbedingungen trotz mehrfacher Wiederholung nicht reproduzierbar. Mehrere Umsetzungen von 162 mit m-CPBA führten zur teilweisen oder ausschließlichen Bildung von Phenol (166), welches eindeutig identifiziert wurde (¹H-NMR, IR, GC, Benzoat). Dies führen wir auf die gleichzeitige Anwesenheit von Säure und Spuren von Wasser zurück. Die säurekatalysierte nucleophile Ringöffnung von Epissulfoxiden ist bekannt und in der Literatur beschrieben²⁰⁴). Als Endprodukte der über eine instabile Sulfensäure (i) verlaufenden Reaktion wurden ein Disulfid (ii) sowie ein Thiolsulfonat (iii) gefunden.

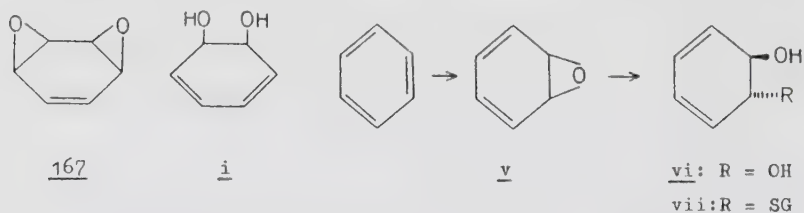


In einem gesondert angestellten Versuch wurde ein Gemisch der Episulfoxide 164 und 165 (Verhältnis 1.55 : 1) in Deuteriochloroform-Lösung mit D₂O versetzt, bei Raumtemperatur stehengelassen und der Reaktionsverlauf ¹H-NMR-spektrometrisch verfolgt. Gleichzeitig mit der Bildung von Phenol (166) (erstmal nach ca. 7 Tagen) nahm das Verhältnis 164 : 165 ab (nach 7 Tagen 1.11 : 1). Nach 14 Tagen war neben 166 allein noch das endo-Episulfoxid 165 vorhanden, welches nur noch langsam zu Phenol weiterreagierte. Der Zusatz von Mineralsäure beschleunigte die Phenolbildung erheblich (vollständiger Umsatz nach einigen Stunden).

Ein plausibler Weg für die Bildung von Phenol (166) aus 164 bzw. 165 soll hier angedeutet werden:*



* Eine primäre Eliminierung von SO zu 167 halten wir unter diesen Bedingungen für unwahrscheinlich. Zudem wurde bei der Umsetzung von 167 mit wässr. HBr-Lösung kein Phenol (166) gefunden²⁰⁹).



Das cis-3,5-Cyclohexadien-1,2-diol (i) - erstmals synthetisiert von NAKAJIMA et al.²¹⁰) - tritt als Zwischenstufe beim Metabolismus von Benzol in Bakterien auf²¹¹). Im Gegensatz dazu werden Aromaten von Säugetieren primär über Arenoxide metabolisiert²¹²), z.B. Benzol über Benzoloxid (v), woran sich die enzymatische Hydratation zum trans-Diol vi²¹³) bzw. die Addition des Tripeptids Glutathion (GSH) zu vii anschließen^{151b, 214}).

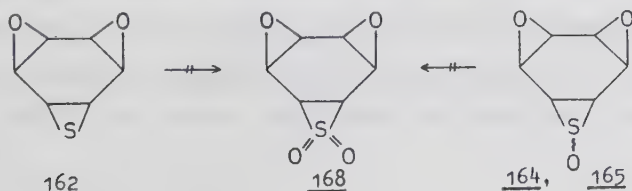
Von den weiteren zur Oxidation von Episulfiden bekannten Methoden untersuchten wir im folgenden die Umsetzung mit Natriumperjodat, Wasserstoffperoxid sowie die Einwirkung von Trifluorperessigsäure auf 162.

Die langsam verlaufende Umsetzung von 162 mit NaJO_4 bei 0°C wurde nach 10 Tagen abgebrochen. Wir isolierten in 85% Ausbeute eine kristalline, leicht gelbliche Substanz, welche laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben dem Ausgangsprodukt 162 ein Gemisch der Episulfoxide 164 und 165 sowie ein oder mehrere nicht identifizierbare Nebenprodukte enthält.

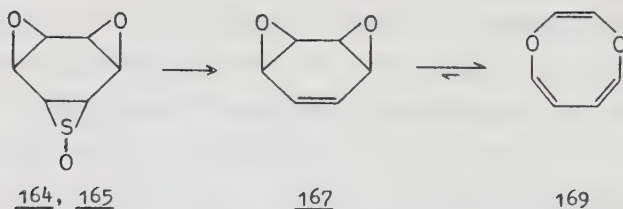
Bei der Reaktion von 162 mit H_2O_2 konnten in keinem Versuch die Episulfoxide 164 oder 165 nachgewiesen werden. Sowohl die Umsetzung in Aceton mit 30-proz. wässrigem H_2O_2 als auch in Chloroform mit 85-proz. H_2O_2 (jeweils Überschuß an Oxidationsmittel) führten zu Produkten mit nicht analysierbaren Kernresonanzspektren. Bei Verwendung äquimolarer Menge an H_2O_2 war nach 6-tägiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur dünn-schichtchromatographisch nur das Ausgangsprodukt 162 nachzuweisen.

Das System Trifluorperessigsäure/Dinatriumhydrogenphosphat reagiert mit 162 zu einem Gemisch der Episulfoxide 164 und 165 (36% Ausbeute) sowie weiteren, nicht identifizierten Produkten.

Eine Weiteroxidation von 162 beziehungsweise der Episulfoxide 164 und 165 zum Episulfon 168 konnte mit keinem der untersuchten Oxidationsmittel erreicht oder - falls dieses gebildet wurde - nicht nachgewiesen werden.



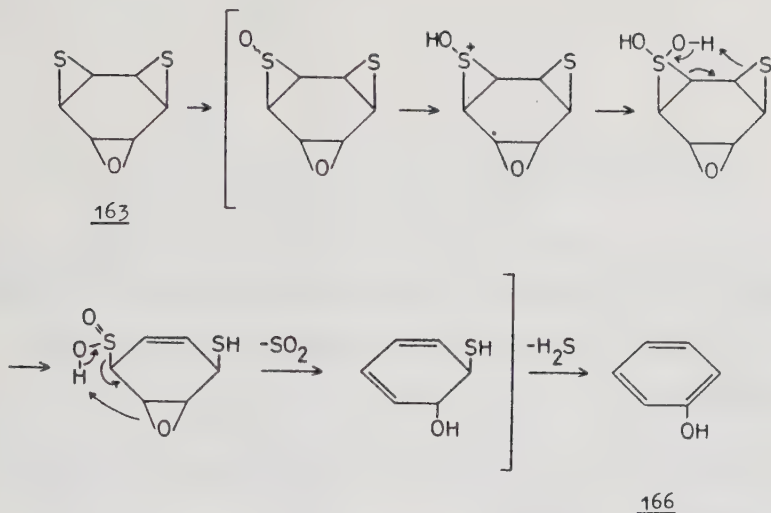
Im Anschluß an die Synthese der Episulfoxide 164 und 165 wurde deren thermisches Verhalten rein qualitativ untersucht. Erhitzt man eine Lösung des Gemisches in Chloroform auf 80°C, so beobachtet man ¹H-NMR-spektroskopisch bereits nach einer Stunde das Auftreten von Signalen des 1,4-Dioxocins (169). Durch Eliminierung von Schwefelmonoxid SO aus 164 bzw. 165 entsteht primär das syn-Benzoldioxid (167), welches unter diesen Bedingungen zu 169 isomerisiert²¹⁵⁾. Im Verlauf der Thermolyse nimmt dessen Konzentration weiter zu, aus der Lösung setzen sich außerdem braun gefärbte Nebenprodukte ab. Nach 20 Stunden bei 80°C sind noch immer Signale beider Episulfoxide 164 und 165 vorhanden, doch wird eine raschere Abnahme des endo-Isomeren 165 beobachtet.



5.1.2 Oxidation des Diepisulfids 163

Analog zum Monoepisulfid 162 wurde 163 zunächst mit m-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Unter verschiedenen Bedingungen traten dabei stets eine Gelbfärbung des Reaktionsgemisches (Schwefel) sowie die Bildung von H₂S und weiteren übelriechenden Schwefelverbindungen auf. Neben diesen konnte Phenol (166) als einziges Produkt ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Ein möglicher

Weg zu dessen Entstehung soll hier aufgezeigt werden:

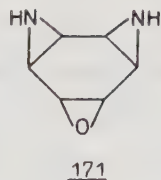
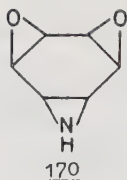


Die Verwendung von Natriumperjodat als Oxidationsmittel führte unter gleichen Bedingungen wie bei der Umsetzung von 162 nicht zu definierten Produkten. Die Reaktion verläuft unter Jodausscheidung; ein aus dem Reaktionsgemisch abgetrennter, dunkelbrauner Feststoff zeigte im Infrarotspektrum keine charakteristischen Banden für S-O-Schwingungen.

5.2 Versuche zur Darstellung von α,α -Dioxa- β -aza-(170) und β -Oxa- α,α -diazatris- σ -homobenzol (171)

Als weitere Vertreter in der Reihe der trans-Trishetero-tris-homobenzole strebten wir im folgenden die Synthese der Aza-Analogen der Episulfide 162 und 163, des α,α -Dioxa- β -aza-(170) und

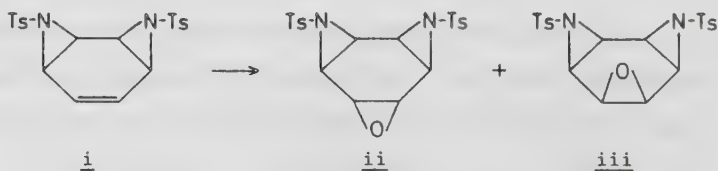
das β -Oxa- α , -diaz-tris- σ -homobenzol (171), an.*



Für die Darstellung von Aziridinen aus β -Azido- bzw. β -Aminoalkoholen wurden verschiedene Methoden erfolgreich angewandt^{217 - 221}. Die Alkoholfunktion wird dabei im allgemeinen in eine geeignete Abgangsgruppe (meist Sulfonsäureester) umgewandelt, und der Ringschluß erfolgt durch intramolekulare nucleophile Substitution dieser Gruppe durch das mittels einer Hilfsbase erzeugte Anion der benachbarten Aminfunktion.

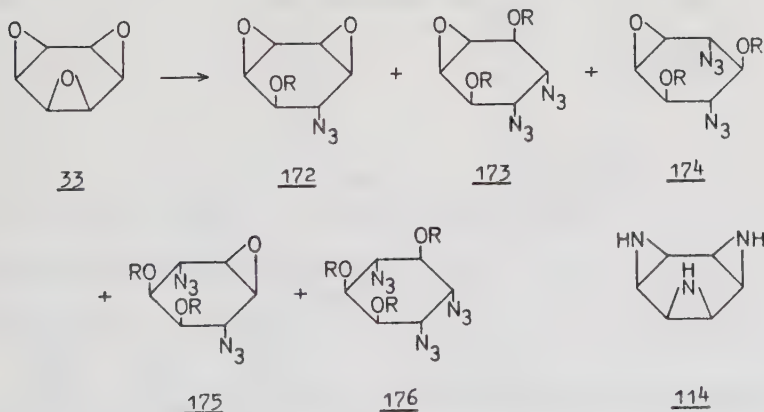


* Das Di-N-Tosyl-Derivat(ii) von 171 wurde nach Abschluß dieser Arbeiten von B. GALLENKAMP in unserem Arbeitskreis durch Epoxidierung des Di-N-Tosyl-cis-Benzoldiimins(i)im (untrennbaren) Gemisch mit dem cis-Isomeren(iii)in ca. 6 % Ausbeute dargestellt²¹⁶).



In unserem Fall kam es nun darauf an, ein geeignetes Reduktionsmittel zu finden, welches die Azidfunktion zum entsprechenden Amin zu reduzieren vermag ohne gleichzeitige Öffnung des bzw. der Oxiranringe.

Mit den in unserem Arbeitskreis aus cis-Benzoltrioxid(33) dargestellten Azidsubstitutionsprodukten 172 - 176^{189b, 222)} schienen geeignete Vorstufen zur Verfügung zu stehen. 176b erwies sich als präparativ wertvolle Zwischenstufe bei der Synthese des cis-Triazatrīs-σ-homobenzols (cis-Benzoltriimin) 114 ausgehend von 33¹⁷¹⁾.



a: R = H

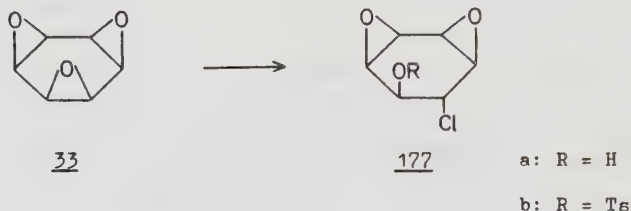
(176b $\equiv$ 113)

b: R = Ts

5.2.1. Umsetzung von cis-Benzoltrioxid (33) mit Natriumazid

Bei der Darstellung der Azidsubstitutionsprodukte tauchte zunächst folgende Schwierigkeit auf: die Umsetzung von 33 mit NaN_3 wurde analog der Synthese von 176¹⁷¹⁾ unter Verwendung von Magnesium-

chlorid als Puffer durchgeführt. Bei der Umsetzung zu letzterem kann mit großem Überschuß an Natriumazid gearbeitet werden, und die Reaktion verläuft nahezu einheitlich. Strebt man dagegen gezielt nur die Ein- und Zweifachöffnung von 33 mit Azid an und verwendet ebenfalls $MgCl_2$ zur Pufferung des Reaktionsgemisches, so tritt hier die Konkurrenzreaktion zwischen den beiden Nucleophilen Azid und Chlorid in Erscheinung. Das Monochlorsubstitutionsprodukt 177b wurde bei einem Reduktionsversuch des auf diese Weise dargestellten Monoazidotosylats 172b isoliert und charakterisiert (1H -NMR-Spektrum siehe Abb. 41), gemischte Disubstitutionsprodukte mit Azid und Chlorid wurden massenspektrometrisch eindeutig nachgewiesen.



Deshalb wurde die Umsetzung von 33 mit NaN_3 im weiteren Verlauf der Arbeiten mit einem Phosphatpuffer (KH_2PO_4/Na_2HPO_4) durchgeführt. Dabei muß man jedoch längere Reaktionszeiten sowie eine geringere Selektivität in Kauf nehmen, welche wiederum die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erschwert.

Das Produktgemisch wurde mit p-Toluolsulfonsäureanhydrid in Pyridin tosyliert und die Tosylate säulenchromatographisch weitgehend getrennt. Dabei stellte sich heraus, daß bei der Umsetzung von 33 mit 1.1 Äquivalenten NaN_3 unter Verwendung des Phosphatpuffers das Monosubstitutionsprodukt 172 nur zu etwa 15% neben ca.

10% Trisöffnungsprodukt 176 entsteht. Den Hauptanteil von über 60% bilden die isomeren zweifach geöffneten Verbindungen 173, 174 und 175, wobei ersteres bei weitem überwiegt und deshalb als einziges der Disubstitutionsprodukte für weitere Umsetzungen in Frage kam. Nicht umgesetztes 33 verblieb bei der Aufarbeitung in der wässrigen Phase.

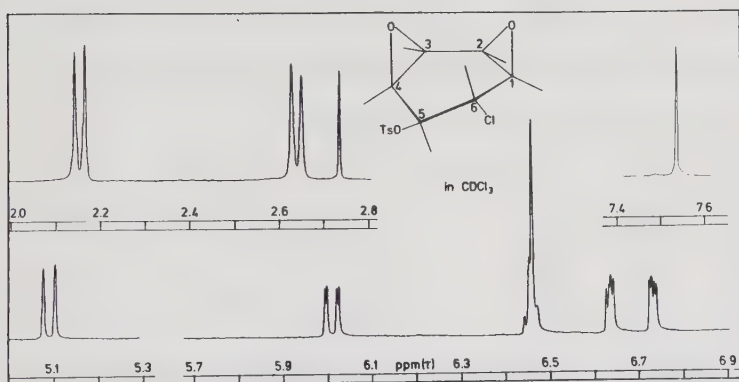
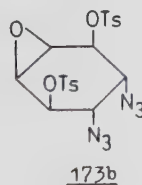
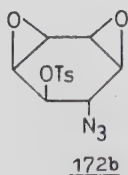


Abb. 41: 360 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 177b

τ = 2.15	m	o-Tosyl-H	
2.64	m	m-Tosyl-H	
5.09	d	5-H	$J_{1,2} = 4 \text{ Hz}, J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$
6.01	dd	6-H	$J_{4,5} = 0 \text{ Hz}, J_{5,6} = 9.5 \text{ Hz}$
6.46	m	3,4-H	$J_{1,6} = 1.5 \text{ Hz}$
6.63	dd	2-H	
6.73	dd	1-H	
7.54	s	CH ₃	

Als Ausgangsprodukt für die Versuche zur Synthese der trans-Tris-homobenzole 170 und 171 dienen das Monoazidotosylat 172b (fbl. Krist., Schmp. 144°C) und das Diazidoditosylat 173b (fbl. Krist., Schmp. 145°C).



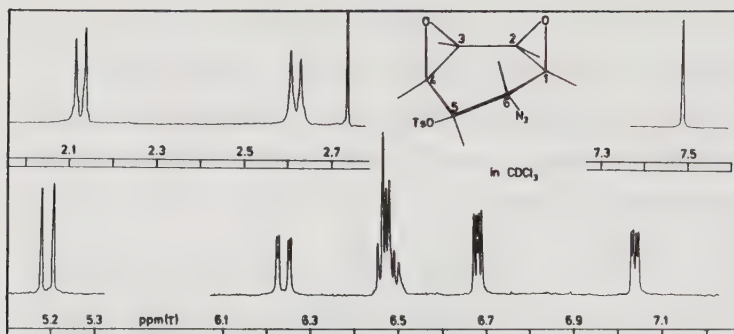


Abb. 42: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 172b

$\tau = 2.12$	m	o-Tosyl-H	
2.62	m	m-Tosyl-H	
5.19	d	5-H	$J_{1,2} = 4 \text{ Hz}, J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$
6.24	dd	6-H	$J_{3,4} = 4 \text{ Hz}, J_{4,5} = 0 \text{ Hz}$
6.46	d	4-H	$J_{5,6} = 9.5 \text{ Hz}, J_{1,6} = 1.5 \text{ Hz}$
6.48	dd	3-H	
6.68	dd	2-H	
7.04	dd	1-H	
7.48	s	CH_3	

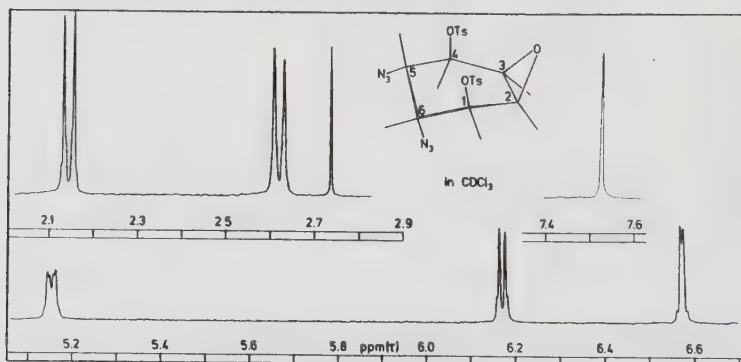


Abb. 43: 360 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 173b

$\tau = 2.14$	m	o-Tosyl-H	
2.62	m	m-Tosyl-H	
5.16	m	1,4-H	$ J_{1,6} + J_{1,5} = 4.5 \text{ Hz}$
6.17	m	5,6-H	$ J_{3,4} + J_{2,4} = 2.5 \text{ Hz}$
6.57	m	2,3-H	
7.53	s	CH_3	

5.2.2. Versuche zur Reduktion des Monoazidotosylats 172b

Als erste Methode, welche unter Erhaltung der Oxiränringe ablaufen sollte, versuchten wir die Umsetzung von 172b mit Trimethylphosphit. Die Reduktion von β -Jod-Aziden (i) mit tertiären Phosphorverbindungen zu den entsprechenden Aziridinphosphonaten (ii) ist in der Literatur beschrieben²²³⁾, soll jedoch nur in solchen Systemen glatt verlaufen, in denen die trans-diaxiale Konformation der Jod- und der Azid-Funktion fixiert ist²²⁴⁾.



Daher war in unserem Fall mit Schwierigkeiten zu rechnen, da im Ausgangsprodukt 172b diejenige Konformation bevorzugt ist, in welcher die Tosylat- und die Azidogruppe annähernd trans-diequatorial stehen. Dies geht aus der Größe der Kopplungskonstante $J_{5,6} = 9.5$ Hz zwischen den nahezu trans-diaxialen Protonen 5-H und 6-H hervor.



Nach dreitägiger Umsetzung von 172b mit überschüssigem Trimethylphosphit isolierten wir in 80% Ausbeute das nicht cyclisierte Phosphonat 178 sowie geringe Mengen des N-H-Phosphonats 179. Weitere Produkte konnten nicht isoliert werden.

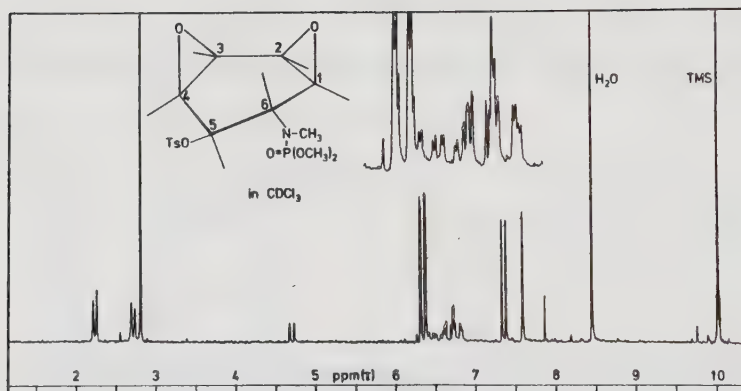
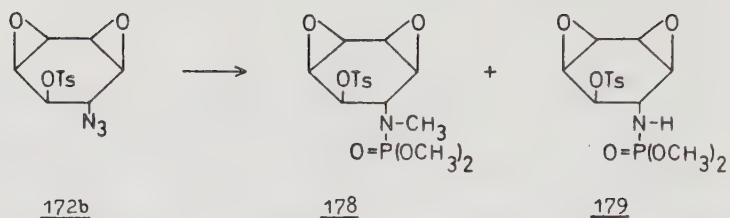


Abb. 44: 180 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 178

$\tau = 2.24$	m	o-Tosyl-H
2.72	m	m-Tosyl-H
4.70	d	5-H
6.32	d	OCH_3
6.33	d	OCH_3
6.48	m	6-H
6.61	m	4-H
6.71	m	2,3-H
6.81	m	1-H
7.34	d	NCH_3
7.58	s	CH_3

$$J_{5,6} = 10.5 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{P},\text{OCH}_3} = 11 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{P},\text{NCH}_3} = 9 \text{ Hz}$$

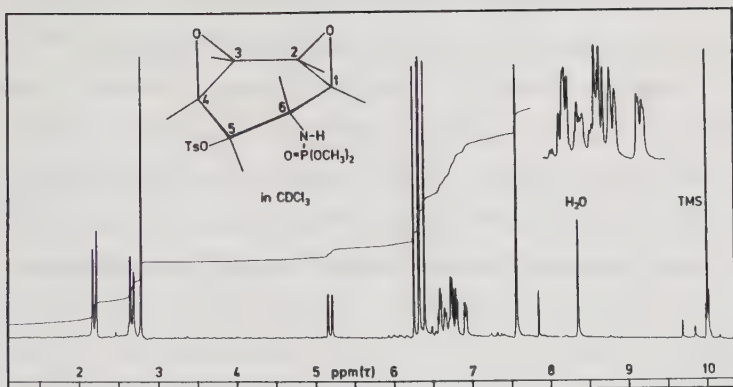


Abb. 45: 180 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 179

τ = 2.19	m	o-Tosyl-H
2.66	m	m-Tosyl-H
5.17	d	5-H
6.27	d	OCH ₃
6.35	d	OCH ₃
6.59	m	4-H ³
6.69	m	6-H
6.73	m	3-H
6.79	m	2-H
6.91	m	1-H
7.57	s	CH ₃

$$J_{5,6} = 9.5 \text{ Hz}$$

$$J_{P, OCH_3} = 11 \text{ Hz}$$

Natriumborhydrid ist zur Reduktion der Azidfunktion in 172b nicht geeignet. Nach mehrtägiger Umsetzung wurde überwiegend Ausgangsprodukt zurückgewonnen, ein definiertes Produkt trat nicht auf. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen von PONSOLD und KLEMM²¹⁹⁾.

Dagegen reduziert ein Komplex aus Natriumborhydrid und Kobalt-II-tris- α, α' -dipyridyl-bromid Azidosteroide glatt zu den entsprechenden Aminen²²⁵⁾. Dabei werden Epoxid- und Esterfunktionen im Molekül nicht angegriffen. Auch die Synthese von Aziridinen in einer Stufe aus β -Methansulfonylaziden wird beschrieben. Die Umsetzung der Azidotosylate 172b und 173b mit diesem Reduktionsmittel steht noch aus.

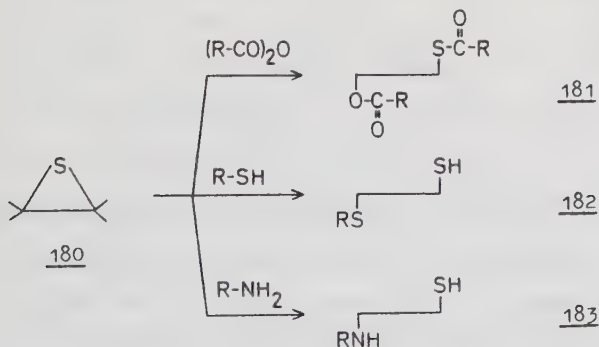
Als schonende Methode zur Überführung von Aziden in die entsprechenden Aminoverbindungen wird von COREY und Mitarbeitern²²⁶⁾ die katalytische Hydrierung mit Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO_3) unter Normalbedingungen beschrieben. 172b wurde nach dieser Vorschrift 12 Stunden hydriert, bei der Aufarbeitung wurde ein sich rasch dunkelbraun färbendes Öl erhalten, aus welchem weder direkt noch nach Acetylierung definierte Produkte isoliert werden konnten.

5.2.3. Versuche zur Reduktion des Diazidoditosylats 173b

Nachdem bei der Umsetzung von 172b mit Trimethylphosphit nur die Aminophosphonate 178 und 179 erhalten worden waren und sich Natriumborhydrid ebenfalls nicht als geeignetes Reduktionsmittel erwiesen hatte, wurde die Reduktion von 173b nur auf katalytischem Weg versucht. Die 15-stündige Hydrierung von 173b nach den Methoden von COREY²²²⁾ bzw. von GUTHRIE und MURPHY²¹⁷⁾ führte jeweils nur zu einer partiellen Umsetzung. Dünnschichtchromatographisch wurde in beiden Fällen die Entstehung eines komplexen Produktgemisches beobachtet, welches aus mindestens 6 verschiedenen Substanzen besteht. Auch nach Acetylierung dieser Gemische konnten keine definierten Verbindungen isoliert werden. Die Reduktion von 173b nach der Methode von KUMAZAWA²²⁷⁾, bei welcher die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kohle in Dioxan als Lösungsmittel bei gleichzeitiger Anwesenheit von Acetanhydrid durchgeführt wird, wurde gleichfalls versucht. Dabei wurde jedoch das Ausgangsprodukt in über 90% Ausbeute zurückgewonnen.

5.3. Untersuchungen über nucleophile Substitutionen am cis-Trithia-tris- σ -homobenzol (cis-Benzoltrisulfid)(185)

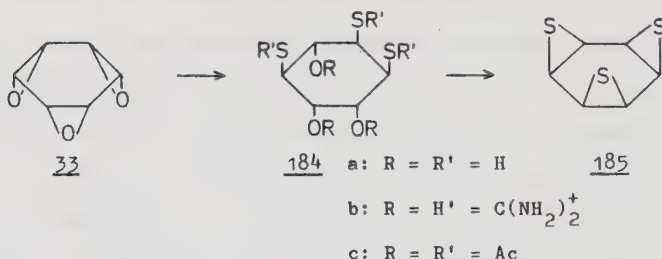
Die Untersuchungen nucleophiler Substitutionsreaktionen an Episulfiden beschränkt sich überwiegend auf spezielle Beispiele, eine Verallgemeinerung der Ergebnisse erweist sich als sehr schwierig. Die Umsetzungen verlaufen meist wenig selektiv und führen nicht selten zu oligomeren und polymeren Produkten. Eine gute Übersicht über die Reaktionen von Thiiränen mit einer Vielzahl von Reagenzien bieten die Arbeiten von SANDER²²⁸⁾ sowie von REYNOLDS und FIELDS²²⁹⁾. Unter anderem werden Umsetzungen mit Carbonsäureanhydriden, Thiolen und Aminen beschrieben.



Normalerweise reagieren Episulfide 180 mit Carbonsäureanhydriden in Pyridin bei erhöhter Temperatur (ca. $130^{\circ}C$) zu den entsprechenden Diestern 181; einige Steroidepisulfide werden jedoch selbst unter diesen Bedingungen nicht angegriffen²³⁰⁾. Mit Schwefelwasserstoff und Mercaptanen setzen sich Episulfide in Gegenwart basischer Katalysatoren (KOH, Na-Ethanolat) zu den Additionsprodukten 182 um, welche allerdings nur in mäßigen Ausbeuten neben polymerem Material isoliert werden. Bei der Umsetzung von Thiiränen

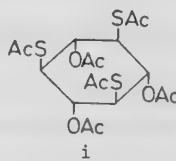
mit Aminen zu β -Mercapto-alkylaminen 183 kann dagegen das Auftreten von Polymeren durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen meist vermieden werden²³¹⁾; Einzelheiten über Untersuchungen mit aliphatischen Aminen beschreiben WINEMAN und Mitarbeiter²³²⁾.

cis-Benzoltrisulfid(185) wurde in unserem Arbeitskreis von S. KAGABU aus cis-Benzoltrioxid(33) über das Trisisothiuroniumsalz 184b erstmals dargestellt²³³⁾. Die Synthese von Derivaten von 185 sollte sowohl durch nucleophile Substitution von 185 selbst als auch über das Trismercaptopan 184a versucht werden.*



Das Trismercaptopan 184a wurde aus dem Trisisothiuroniumsalz durch Umsetzung mit überschüssiger Kaliumhydroxidlösung, Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und Extraktion mit Methylenchlorid dargestellt, jedoch ohne Isolierung gleich weiter umgesetzt.

*Ein untrennbares Gemisch von 184c und dem scyllo-Isomeren i erhielt KAGABU bei der Umsetzung von 33 mit Thioessigsäure und anschließender Acetylierung²³⁴⁾.



Sowohl mit Pyridin/Acetanhydrid als auch durch Umsetzung mit Acetanhydrid in Triethylamin konnten bei Reaktionszeiten bis zu 7 Tagen (Raumtemperatur) keine definierten Acetylierungsprodukte isoliert werden.

Das cis-Benzoltrisulfid(185) wurde ebenfalls mit Pyridin/Acetanhydrid umgesetzt. Analog der von VAN TAMELEN beschriebenen Reaktion von Cyclohexensulfid mit Pyridin/ Ac_2O ²³⁵⁾ wurde ein Teil der Reaktionslösung 24 Stunden rückfließend erhitzt, die andere Hälfte wurde 20 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Beide Proben waren danach dunkelbraun gefärbt, nach der Aufarbeitung wurden jeweils sehr uneinheitliche, übelriechende Öle erhalten, die durch chromatographische Methoden nicht in einzelne Bestandteile aufgetrennt werden konnten.

Bei der Umsetzung von 185 mit Benzylmercaptid (aus Thiobenzylalkohol und Natriummethanolat) in absolutem Tetrahydrofuran wurde zwar ein Verbrauch des Ausgangsprodukts beobachtet, jedoch konnte auch nach Acetylierung keine Trennung des komplexen Produktgemisches erreicht werden.

1977 beschrieben PAULSEN und Mitarbeiter²³⁶⁾, daß bei der Umsetzung eines β -Hydroxi-thiols mit Pyridin/Acetanhydrid überraschenderweise nur die Hydroxylfunktion acetyliert wurde; durch Verwendung von Pyridin/Benzoylchlorid konnte in einem zweiten Schritt die SH-Funktion derivatisiert werden.

Wir versuchten deshalb durch Umsetzung des Reaktionsproduktes aus 185 und Benzylmercaptid mit Benzoylchlorid ebenfalls zu einem stabilen Derivat des Hexathia-Cyclohexans zu gelangen. Bei der chromatographischen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnten jedoch keine definierten Produkte isoliert werden.

5.4. Experimenteller Teil

Es wurden folgende Geräte verwendet:

1) Kernresonanz

^1H -NMR: 60 MHz: Varian A-60
180 MHz: Bruker HX 180
270 MHz: Bruker HX 270
360 MHz: Bruker HX 360

^{13}C -NMR: 25 MHz: Varian XL 100

Die Kernresonanzspektren wurden mit Tetramethylsilan (TMS) als

internem Standard aufgenommen: ^1H -NMR: $\tau_{\text{TMS}} = 10.00 \text{ ppm}$

^{13}C -NMR: $\delta_{\text{TMS}} = 0.00 \text{ ppm}$

2) IR-Spektren

Perkin Elmer PE 125, Perkin Elmer Infracord

3) Massenspektren

Atlas CH-4; Varian MAT SW1-B

4) Schmelzpunkte

Monoskop IV der Fa. Bock, Frankfurt/Main

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg durchgeführt.

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel Woelm 0.05 - 0.20 mm, bei der präparativen Schichtchromatographie Kieselgel Merck PF₂₅₄ als Adsorbens verwendet.

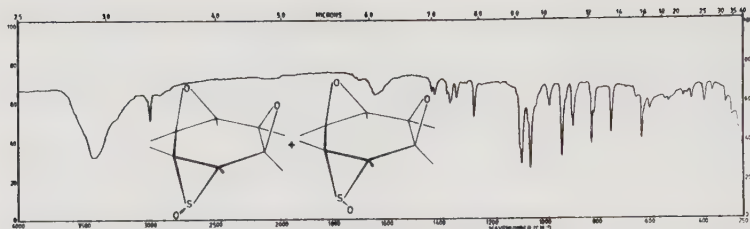
[1 α ,2 β ,4 β ,5 β ,7 β ,8 α ,9 α]-3,6-Dioxa-9-thia-tetracyclo[6.1.0.0^{2,4}.0^{5,7}]
nonan-9-oxid(164)und [1 α ,2 β ,4 β ,5 β ,7 β ,8 α ,9 β]-3,6-Dioxa-9-thia-
tetracyclo[6.1.0.0^{2,4}.0^{5,7}]nonan-9-oxid(165)

100 mg (0.7 mmol) 162 werden in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf -25°C abgekühlt. Eine ebenfalls auf diese Temperatur gekühlte Lösung von 142 mg (0.7 mmol, berücksichtigter Gehalt 85%) käuflicher m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml wasserfr. CH₂Cl₂ wird auf einmal zugegeben. Bereits nach wenigen min ist dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar (SiO₂, Benzol/Essigester 4 : 1). Die m-Chlorbenzoesäure wird durch Überleiten von getrocknetem (KOH) gasförmigem Ammoniak über die Reaktionslösung als Ammoniumsalz ausgefällt. Dieses wird abfiltriert und die Prozedur noch zweimal wiederholt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein Gemisch der Episulfoxide 164 und 165 (Verhältnis 2 : 1) als farblose, kristalline Substanz. Die Ausbeute ist quantitativ (110 mg). Eine Trennung der Isomeren konnte nicht erreicht werden. Bei längerem Aufbewahren des Gemisches tritt selbst bei -20°C langsame Zersetzung ein unter Bildung von Schwefeldioxid und Phenol.

Schmp. (Gemisch) 114 - 115°C

IR (KBr):

3000 (CH), 1360, 1270, 1085, 1055
(S=O), 935, 820, 750, 630 (C-S) cm⁻¹. -



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$): 164: $\tau = 6.20$ (m, 1,8-H), 6.40 (m, 2,7-H), 6.69 (m, 4,5-H). -
165: $\tau = 6.42$ (m, 4',5'-H), 6.47 (m, 2',7'-H), 7.04 (m, 1',8'-H). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$): 164: $\delta = 49.5$ (C-1,8), 47.0 (C-4,5), 43.4 ppm (C-2,7). -
165: $\delta = 47.4$ (C-4',5'), 43.6 (C-2',7'), 41.1 ppm (C-1',8'). -

MS (70 eV): $m/e = 158$ (M^+), 129 (-CHO), 110 (-SO), 94 ($-\text{SO}_2$), 81 (100%, -CHO, -SO), 64 (SO_2), 48 (SO).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ (158.2)	Ber. C	45.56	H	3.82	S	20.27
	Gef. C	45.80	H	4.06	S	20.10

Zur Darstellung von 164 und 165 durch Umsetzung von 162 mit m-CPBA bei verschiedenen Temperaturen und unterschiedlichem Verhältnis von 162 zu m-CPBA siehe Tabelle 1 Seite 160.

Umsetzung von 162 mit Natriumperjodat

Man löst 200 mg (1.4 mmol) 162 in 20 ml Methanol und kühlt die Lösung auf 0°C. Unter Rühren wird eine Lösung von 375 mg (1.4 mmol) $\text{NaJO}_4 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ in 5 ml Wasser zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0°C gehalten und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 10 d ist noch immer Ausgangsprodukt vorhanden. Man filtriert und extrahiert das Filtrat mehrmals mit Methylenchlorid. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 170 mg eines leicht gelblichen kristallinen Rohprodukts. Dieses enthält laut ^1H -NMR-Spektrum neben restlichem 162 ein Gemisch der Episulfoxide 164 und 165 sowie ein oder mehrere weitere Produkte, welche nicht identifiziert werden konnten.

Oxidation von 162 mit Wasserstoffperoxid

200 mg (1.4 mmol) 162 wurden in 10 ml Aceton gelöst und 56 mg (1.4 mmol) einer 85-proz. wässrigen H_2O_2 -Lösung zugegeben. Nach 6 d Stehen bei Raumtemperatur war im DC noch kein Umsatz zu erkennen. Deshalb wurden nochmals 112 mg (2.8 mmol) 85-proz. H_2O_2 -Lösung zugefügt. Nun war nach 2 d das Ausgangsprodukt verbraucht, und aus der Reaktionslösung hatte sich eine farblose Substanz schmierig abgeschieden. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand löste sich nur teilweise in Methylenchlorid. Die ^1H -NMR-Spektren sowohl des CH_2Cl_2 - als auch des wasserlöslichen Produktanteils liessen keinerlei Aussage über die Struktur der entstandenen Verbindungen zu.

Umsetzung von 162 mit Trifluorperessigsäure

Eine Mischung von 162 mg (0.77 mmol) Trifluoracetanhydrid und 31 mg (0.77 mmol) 85-proz. H_2O_2 wird bei 0°C 15 min lang gerührt. Dann setzt man 20 ml Methylenchlorid und etwa 1 g Dinatriumhydrogenphosphat (als Puffer) zu. Ebenfalls bei 0°C wird nun eine Lösung von 100 mg (0.7 mmol) 162 in 10 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Nach 15 min ist im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar. Man versetzt mit 20 ml Wasser und extrahiert mehrmals mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurden 40 mg (36%) eines Gemisches der Episulfoxide 164 und 165 im ungefähren Verhältnis 2.5 : 1 kristallin isoliert. Weitere Reaktionsprodukte konnten nicht identifiziert werden.

Umsetzung des Diepisulfids 163 mit m-Chlorperbenzoesäure

Eine Lösung von 110 mg (0.7 mmol) 163 in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird auf -25°C gekühlt und mit einer Lösung von 355 mg (1.75 mmol, Gehalt 85%) käuflicher m-CPBA in 20 ml CH_2Cl_2 versetzt. Sofort nach Zugabe des Oxidationsmittels treten eine Gelbfärbung des Reaktionsgemisches sowie der Geruch nach Schwefelwasserstoff und Schwefeloxiden auf. Nach Ausfällen von m-Chlorbenzoesäure und überschüss. Persäure als Ammoniumsalze durch Überleiten von gasförmigem Ammoniak wurde ^1H -NMR-spektroskopisch Phenol (166) als einziges Produkt identifiziert.

Umsetzung von 163 mit Natriumperjodat

Man löst 110 mg (0.7 mmol) 163 in 20 ml Methanol und kühlt auf 0°C. Unter Rühren wird mit einer Lösung von 375 mg (1.4 mmol) $\text{NaJO}_4 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ in 5 ml Wasser versetzt. Die nach 15 h bei 0°C deutlich erkennbare Gelbfärbung der Lösung vertieft sich bei Erwärmung auf Raumtemperatur (Jodausscheidung). Außerdem verbreitet das Reaktionsgemisch einen widerwärtigen Geruch nach Schwefelverbindungen. Die Feststoffe wurden abfiltriert, ihr IR-Spektrum zeigte keine charakteristischen Banden. Aus dem Filtrat konnte durch Extraktion mit Methylenchlorid ebenfalls kein definiertes Produkt isoliert werden.

Umsetzung von cis-Benzoltrioxid(33) mit Natriumazid

1.01 g (8.0 mmol) 33 werden in 50 ml Methanol gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 2.45 g (18 mmol) KH_2PO_4 und 6.44 g (18 mmol) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ als Puffer sowie 585 mg (9.0 mmol) Natriumazid in 25 ml Wasser. Die Mischung wird 15 h unter Rückfluß erhitzt, wobei die Zweiphasigkeit Methanol/wässrige Salzlösung erhalten bleibt. Der Alkohol wird i. Vak. entfernt, die wässrige Lösung 6 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 1.3 g eines farblosen Öls, welches die Mono-, Di- und Trisubstitutionsprodukte 172a, 173a, 174a, 175a und 176a sowie noch unverbrauchtes 33 enthält. Die Trennung erfolgte erst auf der Stufe der Tosylate dieser Verbindungen.

Tosylierung der Azidsubstitutionsprodukte

Man löst 1.3 g des Azidgemisches in 30 ml abs. Pyridin, versetzt unter Rühren und Eiskühlung mit 5 g (ca. 15 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid und läßt 10 d bei Raumtemperatur stehen. Das Gemisch wird in 200 ml eiskalte, 10%ige Schwefelsäure gegossen, die Azidotosylate werden mit Methylenchlorid extrahiert (6 mal) und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 2.7 g eines bräunlichen Öls. Dieses wird durch PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 10 : 1) in die einzelnen Komponenten - soweit möglich - getrennt.

Fraktion 1: 260 mg (10%, 0.36 mmol) Triazidotritosylat 176b
($\approx$ 113)

Fraktion 2: 1700 mg (63%, 3.27 mmol) Gemisch der Diazidoditosylate 173b und 175b im ungefähren Verhältnis 9 : 1

Fraktion 3: 40 mg (1.5%, 0.08 mmol) Diazidoditosylat 174b

Fraktion 4: 410 mg (15%, 1.27 mmol) Monoazidotosylat 172b

Es wurden insgesamt 4.98 mmol Azidotosylate isoliert; daraus folgt, daß ca. 3 mmol Benzoltrioxid (33) nicht umgesetzt wurden; dieses verblieb bei Aufarbeitung des Tosylierungsansatzes in der wässrigen Phase.

175b: Siehe loc. cit. 216)

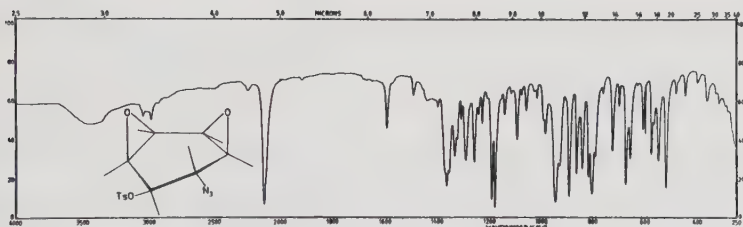
176b: Siehe loc. cit. 153, 171)

Das nur in sehr geringen Mengen anfallende Ditosylat 174b konnte bisher nicht völlig rein erhalten werden, an dieser Stelle werden daher nur die im weiteren verwendeten Azidotosylate 172b und 173b charakterisiert.

1,2:3,4-Dianhydro-6-azido-5-O-tolylsulfonyl-*epi*-inosit 172b

Schmp. 144°C

IR (KBr): 3040, 2980 (CH), 2120 (N_3), 1590 (arom. C-C), 1365, 1190, 1180 (OSO_2), 945, 895, 805 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\tau = 2.12$ (m, o-Tosyl-H), 2.62 (m, m-Tosyl-H), 5.19 (d, 5-H), 6.24 (dd, 6-H), 6.46 (d, 4-H), 6.48 (dd, 3-H), 6.68 (dd, 2-H), 7.04 (dd, 1-H), 7.48 (s, CH_3);
 $J_{1,2} = 4\text{ Hz}$; $J_{2,3} = 2.5\text{ Hz}$; $J_{3,4} = 4\text{ Hz}$;
 $J_{4,5} = 0\text{ Hz}$; $J_{5,6} = 9.5\text{ Hz}$; $J_{1,6} = 1.5\text{ Hz}$. -

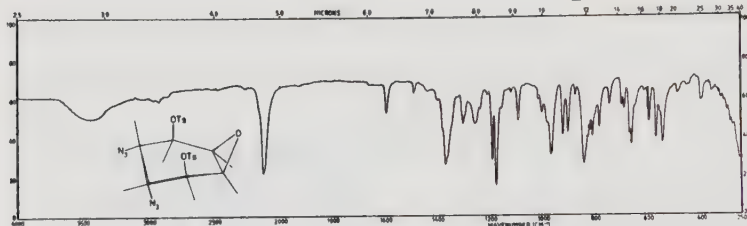
MS (70 eV): $m/e = 323$ (M^+), 295 ($-\text{CO}$), 281 ($-\text{N}_3$), 266 ($-\text{CHO}$, $-\text{CO}$), 172 ($\text{HSO}_3\text{C}_7\text{H}_7$), 156 ($\text{HSO}_2\text{C}_7\text{H}_7$), 155 ($\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, 100%), 139 ($-\text{CHO}$, $-\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$), 91 (C_7H_7), 29 (CHO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (323.3)	Ber. C	48.29	H	4.05	N	13.00	S	9.92
	Gef. C	48.15	H	4.09	N	13.15	S	9.86

2,3-Anhydro-5,6-diazido-1,4-di-O-tolylsulfonyl-allo-inosit 173b

Schmp. 145°C

IR (KBr): 2920 (CH), 2130 (N₃), 1595 (arom. C-C),
1370, 1190, 1180 (OSO₂), 970, 845 cm⁻¹. -



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): τ = 2.14 (m, o-Tosyl-H), 2.62 (m, m-Tosyl-H), 5.16 (m, 1,4-H), 6.17 (m, 5,6-H), 6.57 (m, 2,3-H), 7.53 (s, CH₃);

$$|J_{1,6} + J_{1,5}| = 4.5 \text{ Hz,}$$

$$|J_{3,4} + J_{2,4}| = 2.5 \text{ Hz. -}$$

MS (70 eV): m/e = 520 (M⁺), 492 (-CO), 386 (-C₇H₈, -N₃),
348 (-HSO₃C₇H₇), 320 (-HSO₃C₇H₇, -CO),
292 (-HSO₃C₇H₇, -2 CO), 172 (HSO₃C₇H₇),
155 (SO₂C₇H₇, 100%), 139 (SOC₇H₇), 91
(C₇H₇), 65 (C₅H₅), 28 (CO).

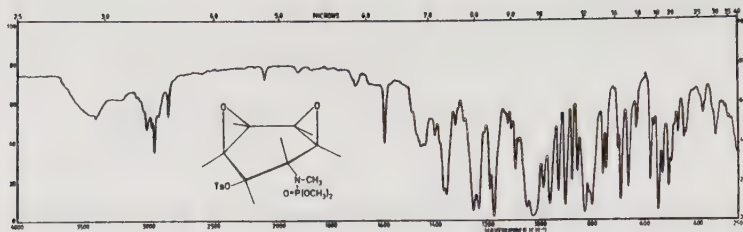
C₂₀H₂₀N₆O₇S₂ (520.5) Ber. C 46.15 H 3.87 N 16.14 S 12.32
Gef. C 46.19 H 3.99 N 15.86 S 12.56

6-N-(Methyl, N-(dimethylphosphonato))-6-amino-1,2:3,4-dianhydro-
5-O-tolylsulfonyl-*epi*-inosit(178) und 6-N-(Dimethylphosphonato)-
6-amino-1,2:3,4-dianhydro-5-O-tolylsulfonyl-*epi*-inosit(179)

325 mg (1.0 mmol) 172b werden in 30 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Nach Zugabe eines Siedesteinchens setzt man 125 mg (1.0 mmol) Trimethylphosphit $P(OCH_3)_3$ zu und läßt bei Raumtemperatur stehen. Bereits nach wenigen min beobachtet man eine schwache N_2 -Entwicklung. Der Reaktionsverlauf wird IR-spektrometrisch verfolgt, indem in halbtägigen Abständen Proben der Reaktionslösung auf das Vorhandensein von N_3 -Gruppen untersucht werden. Nach zweimaligem weiterem Zusatz von $P(OCH_3)_3$ ist die Reaktion nach drei d beendet. Nach Entfernen des Lösungsmittels sowie überschüss. Phosphits i. Vak. erhält man ein milchiges Öl, aus welchem man durch Kristallisation aus Aceton bei $-20^\circ C$ zunächst 260 mg reines Phosphonat 178 gewinnt. Das restliche Produktgemisch wird mittels PSC an Kieselgel (Methylenchlorid/Aceton 6 : 1) getrennt. Man isoliert nochmals 55 mg 178 sowie 30 mg 179. Die Gesamtausbeute beträgt 83%; weitere Produkte wurden nicht isoliert.

178: Schmp. 159 - $160^\circ C$

IR (KBr): 3005, 2950 (CH), 2845 (OCH_3), 1595 (arom. C-C), 1370, 1360 (OSO_2), 1255, 1235 (P=O), 1190, 1175 (OSO_2), 1050 - 1010 (P-O- CH_3), 830 cm^{-1} . -



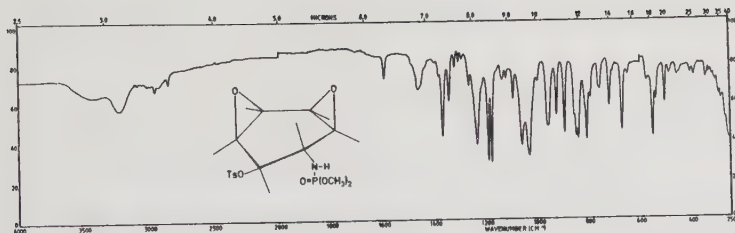
$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz, CDCl_3): $\tau = 2.24$ (m, o-Tosyl-H), 2.72 (m, m-Tosyl-H), 4.70 (d, 5-H, $J_{5,6} = 10.5$ Hz), 6.32 (d, OCH_3 , $J_{\text{P},\text{OCH}_3} = 11$ Hz), 6.33 (d, OCH_3 , $J = 11$ Hz), 6.48 (m, 6-H), 6.61 (m, 4-H), 6.71 (m, 2,3-H), 6.81 (m, 1-H), 7.34 (d, NCH_3 , $J_{\text{P},\text{NCH}_3} = 9$ Hz), 7.58 (s, Tosyl- CH_3). -

$^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.3$, 134.2, 130.1, 127.9 (arom. Tosyl-C), 77.6 (C-5), 56.4 (C-6), 54.2 (C-1)*, 53.2 (C-4)*, 48.9 (C-2)**, 48.3 (C-3)**, 53.5 (OCH_3), 32.7 (NCH_3), 21.7 ppm (Tosyl- CH_3). *, ** vertauschbar

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{PS}$ (419.4)	Ber.	C 45.82	H 5.29
	Gef.	C 45.56	H 5.10

179: Schmp. 189 - 191°C

IR (KBr): 3230 (NH), 3010, 2960 (CH), 2850 (OCH_3), 1590 (arom. C-C), 1460, 1370, 1340 (OSO_2), 1235 (P=O), 1190, 1180 (OSO_2), 1060, 1035 (P-O- CH_3), 960, 895, 850, 840, 810 cm^{-1} . -



^1H -NMR (180 MHz, CDCl_3): $\tau = 2.19$ (m, o-Tosyl-H), 2.66 (m, m-Tosyl-H), 5.17 (d, 5-H, $J_{5,6} = 9.5$ Hz), 6.27 (d, OCH_3 , $J_{\text{P},\text{OCH}_3} = 11$ Hz), 6.35 (d, OCH_3), 6.59 (m, 4-H), 6.69 (m, 6-H), 6.73 (m, 3-H), 6.79 (m, 2-H), 6.91 (m, 1-H), 7.57 (s, Tosyl-CH₃). -

^{13}C -NMR (25 MHz,

$\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{-DMSO } 2 : 1$): $\delta = 145.0, 133.7, 130.0, 127.7$ (arom. Tosyl-C), 80.2 (C-5), 55.4 (C-1)*, 53.7 (C-4)*, 52.8 (OCH_3), 52.5 (OCH_3), 49.9 (C-6), 48.7 (C-3)**, 47.8 (C-2)**, 21.4 ppm (Tosyl-CH₃). - * , ** vertauschbar

MS:

$m/e = 405$ (M^+), 388 ($-\text{OH}$), 374 ($-\text{OCH}_3$), 308, 250 ($-\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, 100%), 204, 166 ($\text{CHO}-\text{CH}-\text{NH}-\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$?), 155 ($\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$), 127, 109 ($\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 91 ($155 - \text{SO}_2$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_8\text{PS}$ (405.4)

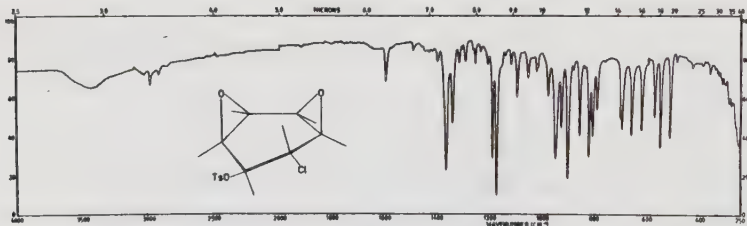
Ber.	C 44.44	H 4.97	N 3.45
Gef.	C 44.22	H 4.88	N 3.41

1,2:3,4-Dianhydro-6-chlor-5-O-tolylsulfonyl-*epi*-inosit 177b

Bei der Umsetzung einer aus 33 mit Natriumazid in Gegenwart von Magnesiumchlorid als Puffer dargestellten Probe des Monoazidotosylats 172b mit Trimethylphosphit wurde bei der chromatographischen Trennung als erste Fraktion (R_f ca. 0.9) das Monochlortosylat 177b isoliert.

Schmp. 150°C

IR (KBr): 2985, 2920 (CH), 1595 (arom. C-C), 1365, 1345, 1190, 1175 (OSO_2), 950, 905, 825 cm^{-1} . -



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): τ = 2.15 (m, o-Tosyl-H), 2.64 (m, m-Tosyl-H), 5.09 (d, 5-H), 6.01 (dd, 6-H), 6.46 (m, 3,4-H), 6.63 (dd, 2-H), 6.73 (dd, 1-H), 7.54 (s, CH_3);
 $J_{1,2} = 4\text{ Hz}$; $J_{2,3} = 2.5\text{ Hz}$; $J_{4,5} = 0\text{ Hz}$;
 $J_{5,6} = 9.5\text{ Hz}$; $J_{1,6} = 1.5\text{ Hz}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_5\text{S}$ (316.8)

Ber. C 49.29 H 4.13

Gef. C 49.22 H 4.07

Umsetzung von 172b mit Natriumborhydrid

Eine Lösung von 200 mg (0.6 mmol) 172b in 30 ml Isopropylalkohol wird unter Rühren mit 46 mg (1.2 mmol) Natriumborhydrid versetzt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 4 d ist noch immer Ausgangsprodukt 172b zu erkennen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Aus den vereinigten Extrakten erhält man 160 mg (80%) eines farblosen Öls, welches laut ^1H -NMR-Spektrum überwiegend aus Ausgangsprodukt 172b besteht und kein definiertes Reduktionsprodukt enthält.

Versuch der katalytischen Reduktion von 172b

650 mg (2.0 mmol) 172b werden in 100 ml Ethanol gelöst und 130 mg Lindlar-Katalysator (10% Pd auf CaCO_3) zugegeben. Man hydriert 12 h unter Normalbedingungen, filtriert den Katalysator ab und engt die hellgelbe Lösung i. Vak. ein. Zurück bleibt ein sich rasch dunkelbraun färbendes Öl, dessen dünnschichtchromatographische Untersuchung mit verschiedenen Laufmittelgemischen keine Aussage über die Anzahl der entstandenen Produkte zuläßt. Im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches sind keine Signale für Oxiran-Protonen mehr vorhanden. Auch nach Acetylierung konnte nur ein braunes, öliges Produkt isoliert werden, dessen Zusammensetzung nicht analysierbar war.

Versuche zur katalytischen Hydrierung des Diazidoditosylats 173b

a) über Pd in Methanol

Nach 15-stdg. Hydrierung unter Normalbedingungen erkennt man im DC mindestens 6 verschiedene Produkte, darunter noch 173b. Nach Einengen erhält man ein dunkelbraunes Öl, welches wie üblich mit Pyridin/Acetanhydrid umgesetzt wurde. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohgemisches läßt keine acetylierten Produkte erkennen.

b) über Pd/CaCO₃ in Benzol/Ethanol

Man hydriert 15 h unter Normalbedingungen, filtriert und engt die gelbe Lösung ein. Zurück bleibt ein gelbbraunes Öl, welches sich zunächst in Chloroform klar löst; die Lösung trübt sich jedoch rasch. Neben wenig Ausgangsprodukt 173b enthält das Reaktionsgemisch mehrere Substanzen, von denen jedoch keine durch Acetylierung in ein definiertes Derivat überführt werden konnte.

c) über Pd/C in Dioxan/Ac₂O

Nach 15-stdg. Hydrierung und üblicher Aufarbeitung wurde das Ausgangsprodukt 173b in über 90% Ausbeute zurückgewonnen, der Rest konnte nicht identifiziert werden.

Versuche zur Darstellung von Hexaacetyl-1,2,4-tridesoxi-1,2,4-trismercaptop-chiro-inosit 184c

650 mg (1.0 mmol) Trisisothiuroniumsalz 184b werden in 50 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Stickstoff gesättigt. Man gibt eine Lösung von 450 mg (8.0 mmol) Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser zu und

beobachtet nach ca. 10 s das Auftreten einer milchigen Trübung. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und 7 mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Auf diese Weise erhält man 165 mg eines farblosen Öls, welches sofort in 10 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 4 ml Acetanhydrid versetzt wird. Nach 36 h wird zur Trockne eingeeengt, der dunkelbraune, ölige Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Das Dünnschichtchromatogramm läßt keine Angabe über die Anzahl der Produkte zu, da keine getrennten Zonen zu erkennen sind. Das ^1H -NMR-Spektrum des gelben Öls enthält keinen Hinweis auf definierte Acetylierungsprodukte.

Die direkte Umsetzung des Salzes 184b mit Triethylamin/Acetanhydrid führte zu einem komplexen Produktgemisch, dessen Zusammensetzung nicht analysierbar war.

260 mg (1.5 mmol) cis-Benzoltrisulfid(185) wurden in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 15 ml Acetanhydrid versetzt. Die Hälfte der Lösung wurde 24 h rückfließend erhitzt, der andere Teil 20 d bei Raumtemperatur stehengelassen. Beide Ansätze waren am Ende der Reaktionszeit dunkelbraun gefärbt. Die bei der Aufarbeitung isolierten Öle waren jeweils sehr uneinheitlich. Eine Trennung in einzelne Komponenten mittels PSC an Kieselgel (Benzol/Essigester 10 : 1) wurde zwar versucht, führte jedoch nicht zum Erfolg.

Versuch der nucleophilen Substitution von 185 mit Benzylmercaptid

Eine Lösung von 210 mg (1.2 mmol) 185 in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 1190 mg (9.6 mmol) Thiobenzylalkohol und 50 mg (ca. 1.0 mmol) Natriummethanolat versetzt. Sofort nach Zugabe der Base tritt eine Trübung auf. Nach drei d ist dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Man gibt 25 ml wasserfreies Pyridin und unter Eiskühlung 12 ml Acetanhydrid zu und läßt wiederum drei d bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand durch PSC an Kieselgel mit CCl_4 getrennt. Die erste Zone (R_f ca. 0.95) enthält Dibenzyldisulfid, die zweite Zone (R_f ca. 0.65) acetylierten Thiobenzylalkohol. Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der breiten Zone vom Start bis etwa $R_f = 0.25$ gab keinen Aufschluß über deren Zusammensetzung.

Ein weiterer Versuch, in welchem anstelle der Acetylierung des obigen Reaktionsproduktes aus 185 und Thiobenzylalkohol dessen Benzoylierung versucht wurde, führte ebenfalls nicht zu definierten Produkten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) TH. POSTERNAK, "The Cyclitols", Holden Day Inc., San Francisco, Calif., 1965
- 2) H. HERKEN, D. MAIBAUER und F. WEYGAND, Z. Naturforsch. B. 12, 598 (1957); TH. POSTERNAK, W. H. SCHOPFER, D. REYMOND und C. CLARK, Helv. Chim. Acta 41, 235 (1958).
- 3) J. E. G. BARNETT und D. L. CORINA, Biochem. J. 108, 125 (1968); W. R. SHERMAN, M. A. STEWART und M. ZINBO, J. Biol. Chem. 244, 5703 (1969)
- 4) A. SCHATZ, E. BUGIE und S. A. WAKSMAN, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, 66 (1944)
- 5) J. J. MC GILVERNAY und K. L. RINEHART, JR., J. Amer. Chem. Soc. 87, 4003 (1965); S. NEIDLE, D. ROGERS und M. B. HURSTHOUSE, Tetrahedron Lett. 1968, 4725
- 6) K. L. RINEHART, JR., in "The Neomycins and Related Antibiotics", John Wiley & Sons, New York, 1964
- 7) G. A. JACOBI und L. GORINI in "Antibiotics", D. Gottlieb und P. D. Shaw (Hrsg.), Vol. 1, Springer Verlag, Berlin, 1967, S. 726
- 8) R. L. PECK, C. E. HOFFHINE, JR., P. GALE und K. FOLKERS, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2590 (1949); S. A. WAKSMAN, J. FRANKEL und O. GRAESSLE, J. Bact. 58, 229 (1949); F. A. KUEHL, M. N. BISHOP und K. FOLKERS, J. Amer. Chem. Soc. 73, 881 (1951)

- 9) M. J. CRON, D. C. JOHNSON, F. M. PALERMITI, Y. PERRON,
H. D. TAYLOR, D. F. WHITEHEAD und J. R. HOOPER, J. Amer. Chem.
Soc. 80, 752 (1958); H. SCHMITZ, D. B. FARDIG, F. A. O'HERRON,
M. A. ROUSCHE und J. R. HOOPER, *ibid.* 80, 2912 (1958);
M. NAKAJIMA, A. HASEGAWA, N. KURIHARA, H. SHIBATA, T. UENO
und D. NISHIMURA, Tetrahedron Lett. 1968, 623
- 10) C. M. KUNIN, C. WILCOX, A. NAJARIAN und M. FINLAND, Proc. Soc.
Exptl. Biol. Med. 99, 312 (1958); T. H. HASKELL, J. C. FRENCH
und D. R. BARTZ, J. Amer. Chem. Soc. 81, 3480 (1959)
- 11) R. U. LEMIEUX und M. L. WOLFROM, Advan. Carbohyd. Chem. 3, 337
(1948)
- 12) M. L. WOLFROM, S. N. OHN und W. J. POLGLASE, J. Amer. Chem.
Soc. 72, 1724 (1950); K. HEYNS und H. PAULSEN, Chem. Ber. 89,
1152 (1956)
- 13) T. SUAMI und S. OGAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 38, 2026 (1965)
- 14) S. OGAWA, T. ABE, H. SANO, K. KOTERA und T. SUAMI, *ibid* 40,
2405 (1967)
- 15) N. KURIHARA, T. KUROKAWA und M. NAKAJIMA, Agric. Biol. Chem.
Jap. 31, 1166 (1967)
- 16) F. W. LICHTENTHALER, H. LEINERT und T. SUAMI, Chem. Ber. 100,
2383 (1967)
- 17) A. HASEGAWA und H. Z. SABLE, J. Org. Chem. 33, 1604 (1968)
- 18) T. SUAMI, S. OGAWA, H. UCHINO und M. UCHIDA, Bull. Chem. Soc.
Jap. 46, 3840 (1973)
- 19) R. SCHWESINGER und H. PRINZBACH, Angew. Chem. 87, 625 (1975)
- 20) R. U. LEMIEUX und R. J. CUSHLEY, Can. J. Chem. 41, 858 (1963);
T. SUAMI, F. W. LICHTENTHALER, S. OGAWA, Y. NAKASHIMA und
H. SANO, Bull. Chem. Soc. Jap. 41, 1014 (1968); D. DIJKSTRA,
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 87, 161 (1968)

- 21) M. NAKAJIMA, A. HASEGAWA und N. KURIHARA, Liebigs Ann. Chem. 689, 235 (1965)
- 22) A. HASEGAWA und H. Z. SABLE, Tetrahedron 25, 3567 (1969)
- 23) H. PRINZBACH, R. KELLER und R. SCHWESINGER, Angew. Chem. 87, 626 (1975)
- 24) H. HOCKSEMA, A. D. ARGOUDELIS und P. F. WILEY, J. Amer. Chem. Soc. 84, 3212 (1962)
- 25) M. NAKAJIMA, N. KURIHARA, A. HASEGAWA und T. KUROKAWA, Liebigs Ann. Chem. 689, 243 (1965)
- 26) T. SUAMI und H. SANO, Tetrahedron Lett. 1968, 2655
- 27) T. SUAMI und S. OGAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 1295 (1967)
- 28) T. SUAMI, S. OGAWA, S. NAITO und H. SANO, J. Org. Chem. 33, 2831 (1967)
- 29) T. SUAMI, S. OGAWA und H. SANO, Bull. Chem. Soc. Jap. 43, 1843 (1970)
- 30) B. BANNISTER und A. D. ARGOUDELIS, J. Amer. Chem. Soc. 85, 119 (1963)
- 31) L. ANDERSON und H. A. LARDY, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3141 (1950); M. L. WOLFROM, F. RADELL, R. M. HUSBAND und G. E. MC CASHLAND, ibid. 79, 160 (1957); F. W. LICHTENTHALER, Chem. Ber. 94, 3071 (1961)
- 32) N. NAKAJIMA, N. KURIHARA und A. HASEGAWA, Chem. Ber. 95, 141 (1962); N. NAKAJIMA, A. HASEGAWA und N. KURIHARA, ibid. 95, 2708 (1962)
- 33) F. W. LICHTENTHALER und S. OGAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 39, 170 (1966)
- 34) R. L. MANN und D. O. WOOLF, J. Amer. Chem. Soc. 79, 120 (1957)

- 35) J. B. PATRICK, R. P. WILLIAMS, C. W. WALLER und B. L. HUTSCHINGS,
J. Amer. Chem. Soc. 78, 2652 (1956); G. R. ALLEN, JR., *ibid.* 78,
5691 (1956)
- 36) S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA, T. YAMASAKI, H. SANO und Y. TAKAHASHI,
J. Amer. Chem. Soc. 96, 920 (1974)
- 37) G. KAVADIAS, P. DEXTRAZE, R. MASSE und B. BELLEAU, Can. J. Chem.
56, 2086 (1978)
- 38) S. UMEZAWA, Advan. Carbohyd. Chem. Biochem. 30, 111 (1974)
- 39) H. UMEZAWA, *ibid.* 30, 183 (1974)
- 40) J. MODOLELL und B. P. DAVIS in "Cold Spring Harbor Symposia on
Quantitative Biology", Vol. 34, Cold Spring Harbor, L. J., New
York 1969, S. 113
- 41) T. KISHI, H. YAMANA, M. MUROI, S. HARADA, M. ASAI, T. HASEGAWA
und K. MIZUNO, J. Antibiot. 25, 11 (1972)
- 42) K. L. RINEHARDT, JR., Pure Appl. Chem. 49, 1361 (1977)
- 43) T. SUAMI, S. NISHIYAMA, Y. ISHIKAWA und S. KATSURA, Abstr. Pap.
Int. Symp. Carbohydr. Chem. 8 th, 1976, 18; Carbohydr. Res. 53,
239 (1977); Carbohydr. Res. 56, 415 (1977)
- 44) T. SUAMI, S. NISHIYAMA, Y. ISHIKAWA und S. KATSURA, Carbohydr.
Res. 65, 57 (1978)
- 45) S. UMEZAWA, Pure Appl. Chem. 50, 1453 (1978)
- 46) S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA, R. MUTO, Y. NISHIMURA und H. UMEZAWA,
J. Antibiot. 24, 274 (1971); S. UMEZAWA, Y. NISHIMURA, H. HINENO,
K. WATANABE, S. KOIKE, T. TSUCHIYA und H. UMEZAWA, Bull. Chem.
Soc. Jap. 45, 2847 (1972)
- 47) S. MITSUHASHI, "Transferable Drug Resistance Factor R",
University of Tokyo Press, Tokyo, 1971; S. OKAMOTO und Y.
SUZUKI, Nature 208, 1301 (1965)

- 48) H. UMEZAWA, T. TSUCHIYA, R. MUTO und S. UMEZAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 2842 (1972)
- 49) F. JOHNSON in "The Total Synthesis of Natural Products", J. ApSimon (Hrsg.), Vol. 1, Wiley-Interscience, New York, 1973, S. 364 ff
- 50) K. E. PRICE, J. C. GODFREY und H. KAWAGUCHI, Advan. Appl. Microbiol. 18, 191 (1974)
- 51) D. A. COX, K. RICHARDSON und B. C. ROSS in "Topics in Antibiotic Chemistry", P. G. Sammes (Hrsg.), Vol. 1, Ellis Horwood, Chichester, 1977, S. 5
- 52) B. N. STRUNIN, Usp. Khim. 46, 1445 (1977)
- 53) S. HANESSION, T. TAKAMOTO, R. MASSÉ und G. PATIL, Can. J. Chem. 56, 1482 (1978); S. HANESSION, R. MASSÉ und G. EKBORG, ibid. 56, 1492; S. HANESSION, T. OGAWA und T. TAKAMOTO, ibid. 56, 1500 (1978); S. HANESSION, R. MASSÉ und T. NAKAGAWA, ibid. 56, 1509 (1978)
- 54) T. HAYASHI, T. IWAOKA, T. TAKEDA und E. OHKI, Chem. Pharm. Bull. 26, 1786 (1978)
- 55) W. T. SHIER, K. L. RINEHART, JR., und B. GOTTLIEB, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 63, 198 (1968)
- 56) W. T. SHIER, S. OGAWA, M. HICHENS und K. L. RINEHART, JR., J. Antibiot. 26, 551 (1973)
- 57) S. OGAWA, Y. FUNAKI, K. IWATA und T. SUAMI, Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 1975 (1976)
- 58) E. WEITZ und A. SCHEFFER, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54 B, 2327 (1921); T. TEZUKA, M. SHINBA und Y. NAGAI, Heterocycles (Sendai, Japan) 9, 79 (1978)
- 59) M. GODCHOT und M. MOUSSERON, Compt. Rend. 198, 837 (1934)
- 60) M. GODCHOT und M. MOUSSERON, ibid. 196, 1680 (1933)

- 61) R. GREWE, A. BOKRANZ und H.-W. HERBERG, Chem. Ber. 88, 1367 (1955)
- 62) B. TCHOUBAR, Bull. Soc. Chim. France 1949, 164; *ibid.* 1949, 169; *ibid.* 1951, C 44
- 63) W. BAKER, J. F. E. MC OMIE, W. OLLIS, B. GILBERT, T. ZEALLEY und A. S. EL NAVANG, J. Chem. Soc. (London) 1951, 200; 1952, 1443, 3163
- 64) J. M. GROSSHEINTZ und H. O. L. FISCHER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1476 (1948); *ibid.* 70, 1479 (1948)
- 65) F. W. LICHTENTHALER in "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", W. Foerst (Hrsg.), Verlag Chemie, Weinheim 1966, Bd. 4, S. 140; H. H. BAER, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 24, 67 (1969); F. W. LICHTENTHALER, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 556 (1970)
- 66) F. W. LICHTENTHALER und A. EL-SCHERBINEY, Chem. Ber. 101, 1799 (1968)
- 67) R. U. LEMIEUX, J. D. STEPHENS und R. R. FRASER, Can. J. Chem. 40, 1955 (1962); M. KARPLUS, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2870 (1963)
- 68) I. DYONG und R. BONN, Tetrahedron Lett. 1971, 1485
- 69) I. DYONG und R. BONN, Chem. Ber. 106, 944 (1973)
- 70) A. GIDDEY, F. G. COCU, B. POCHELON und TH. POSTERNAK, Helv. Chim. Acta 57, 1963 (1974); F. G. COCU, B. POCHELON, A. GIDDEY und TH. POSTERNAK, *ibid.* 57, 1974 (1974)
- 71) J. M. KHANNA, B. LAL, V. K. TANDON und N. ANAND, J. Indian Chem. Soc. 51, 289 (1974)
- 72) K. ITOH, H. SUGIHARA, A. MIYAKE, N. TADA und Y. OKA, Chem. Pharm. Bull. 26, 504 (1978)

- 73) W. SEPPELT, Teil der geplanten Dissertation
- 74) a) H. PRINZBACH und CH. RÜCKER, Angew. Chem. 88, 611 (1976)
b) CH. RÜCKER, Dissertation Freiburg 1979
- 75) W. FRITSCHKE, Teil der geplanten Dissertation
- 76) H. PRINZBACH, W. SEPPELT und H. FRITZ, Angew. Chem. 89, 174 (1977)
- 77) W. SEPPELT, Diplomarbeit, Universität Freiburg 1975
- 78) H. C. BROWN, E. J. MEAD und B. C. SUBBA RAO, J. Amer. Chem. Soc. 77, 6209 (1955); H. C. BROWN, E. J. MEAD und C. J. SHOAF, ibid. 78, 3616 (1956)
- 79) H. HAUBENSTOCK und E. L. ELIEL, ibid. 84, 2368 (1962)
- 80) D. C. WIGFIELD und F. W. GOWLAND, Tetrahedron Lett. 1976, 3373
- 81) "Selectride[®]" = eingetragenes Warenzeichen der Firma EGA-CHEMIE für Alkali-tri-sec.-butylborhydride, z.B. Lithium-tri-sec.-butylborhydrid = "L-Selectrid"
- 82) H. PRINZBACH, "Homobenzenoid Transition States in $\sigma \rightarrow \pi$ -Isomerisation Reactions", ISNA III, San Francisco 1977
- 83) W. C. DANEN, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4835 (1972)
- 84) D. L. WHALEN, S. BROWN, A. M. ROSS und H. M. RUSSEL, J. Org. Chem. 43, 428 (1978); D. L. WHALEN und J. D. COOPER, ibid. 43, 432 (1978)
- 85) R. MIJAMOTO, T. TEZUKA und T. MUKAI, Tetrahedron Lett. 1975, 891
- 86) Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", E. Müller (Hrsg.), Bd. IV, 1b, Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 87) M. NAKAJIMA, I. TOMIDA, N. KURIHARA und S. TAKEI, Chem. Ber. 92, 173 (1959)

- 88) K. TORI, T. KOMENO und T. NAKAGAWA, J. Org. Chem. 29, 1136 (1964)
- 89) K. JANKOWSKI und J.-Y. DAIGLE, Can. J. Chem. 49, 2594 (1971)
- 90) C. G. CHAVDARIAN und C. H. HEATHCOCK, Synth. Comm. 6, 277 (1976)
- 91) T. ITOH, K. JITSUKAWA, K. KANEDA und S. TERANISHI, J. Amer. Chem. Soc. 101, 159 (1979)
- 92) S. M. ALI, J. M. BERGE, N. M. CROSSLAND und S. M. ROBERTS, J. C. S. Perkin II, 1978, 1205
- 93) E. J. COREY und E. BLOCK, J. Org. Chem. 31, 1663 (1966)
- 94) A. SHAFI'EE und G. HITE, *ibid.* 33, 3435 (1968)
- 95) Y. GAONI, J. Chem. Soc. B, 1968, 382
- 96) N. MANDAVA und G. FODOR, Can. J. Chem. 46, 2761 (1968)
- 97) R. R. FRASER und R. B. SWINGLE, *ibid.* 48, 2065 (1970)
- 98) R. KELLER, Dissertation Freiburg 1978
- 99) H. BINGMANN, Dissertation Freiburg 1978
- 100) a) E. E. VAN TAMELEN, T. A. SPENCER, JR., D. S. ALLEN, JR. und R. L. ORVIS, J. Amer. Chem. Soc. 81, 6341 (1959);
b) W. V. E. DOERING und A. A. R. SAYIGH, J. Org. Chem. 26, 1365 (1961)
c) G. L. BUCHANAN und D. B. JHAVERI, *ibid.* 26, 4295 (1961)
d) W. S. JOHNSON, M. NEEMAN, S. P. BIRKELAND und N. A. FEDORUK, J. Amer. Chem. Soc. 84, 989 (1962)
- 101) A. C. COPE, M. A. MC KERVEY und N. M. WEINSHENKER, J. Org. Chem. 34, 2229 (1969)
- 102) A. ROSOWSKY in "Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings", A. Weissberger (Hrsg.), Interscience, New York 1964, Vol. 19, Part 1, S. 1

- 103) J. G. BUCHANAN und H. Z. SABLE in "Selective Organic Transformations", B. S. Thyagarajan (Hrsg.), Wiley-Interscience, New York 1972, Vol. 2, S. 1
- 104) W. L. F. ARMAREGO, "Stereochemistry of Heterocyclic Compounds", Wiley-Interscience, New York 1977, Part 2, S. 25
- 105) S. J. ANGYAL und P. T. GILHAM, J. Chem. Soc. 1957, 3691
- 106) G. B. PAYNE, J. Org. Chem. 27, 3819 (1962)
- 107) T. SUAMI, S. OGAWA und S. OKI, Chem. Lett. 1973, 901
- 108) H. PAULSEN und K. EBERSTEIN, Chem. Ber. 109, 3891
- 109) T. SUAMI, S. OGAWA, S. OKI und K. OHASHI, Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 2597 (1972)
- 110) Siehe loc. cit. 70), 93) - 99)
- 111) P. V. R. SCHLEYER, K. R. BLANCHARD und C. D. WOODY, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1358 (1963)
- 112) "Tabellen zur Strukturaufklärung organ. Verb. mit spektroskop. Methoden", E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL und W. SIMON (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin 1976, S. H 65
- 113) R. B. CLAYTON, H. B. HENBEST und M. SMITH, J. Chem. Soc. 1957, 1982
- 114) H. B. HENBEST und B. NICHOLLS, J. Chem. Soc. 1959, 221
- 115) Siehe loc. cit. 15), 21), 32)
- 116) G. R. ALLEN, JR., J. Amer. Chem. Soc. 79, 1167 (1957)
- 117) M. NAKAJIMA, A. HASEGAWA und F. W. LICHTENTHALER, Liebigs Ann. Chem. 669, 75 (1963)
- 118) T. SUAMI und S. OGAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 1925 (1967)
- 119) Siehe loc. cit. 13) - 15), 18), 22), 26) - 29), 33)
- 120) T. SUAMI und S. OGAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 37, 1238 (1964); T. SUAMI und K. YABE, ibid. 38, 855 (1965); ibid. 39, 1931 (1966)

- 121) T. SUAMI, S. OGAWA, Y. NAKASJIMA und H. SANO, *ibid.* 40, 1458 (1967); T. SUAMI, F. W. LICHTENTHALER und S. OGAWA, *ibid.* 40, 1488 (1967); T. SUAMI und H. SANO, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1795
- 122) T. SUAMI, S. OGAWA, S. OKI und H. SATO, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 47, 1731 (1974); T. SUAMI, S. OGAWA, S. OKI und H. KUNIMOTO, *ibid.* 47, 1737 (1974)
- 123) G. KAVADIAS, S. VELKOF und B. BELLEAU, *Can. J. Chem.* 56, 404 (1978)
- 124) F. HAVIV und B. BELLEAU, *ibid.* 56, 2677 (1978)
- 125) R. SCHWESINGER, H. FRITZ und H. PRINZBACH, *Angew. Chem.* 85, 1111 (1973)
- 126) R. HOFFMANN und R. B. WOODWARD, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 2046 (1965); *Acc. Chem. Res.* 1, 15 (1968); R. B. WOODWARD und R. HOFFMANN, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969)
- 127) J. A. BERSON und S. S. OLIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 777 (1969)
- 128) K. W. SHEN, *Chem. Comm.* 1971, 391
- 129) R. ASKANI, *Chem. Ber.* 98, 2551 (1965)
- 130) N. NIEBER, J. ALBERTS, J. A. LIPSKY und D. M. LEMAL, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5668 (1969)
- 131) M. HIRAMA und S. ITO, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1071
- 132) P. SCHIESS und M. WISSON, *Helv. Chim. Acta* 57, 980 (1974)
- 133) J. B. HENDRICKSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 4537 (1961); *ibid.* 84, 3355 (1962); *ibid.* 89, 7036, 7047 (1967)
- 134) W. TOCHTERMANN, *Fortschr. Chem. Forsch.* 15, 378 (1970)
- 135) D. F. BOCIAN, H. M. PICKET, T. C. ROUNDS und H. L. STRAUSS, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 687 (1975)
- 136) H. GÜNTHER und G. JIKELI, *Chem. Rev.* 77, 599 (1977)

- 137) M. CHRISTL und J. D. ROBERTS, J. Org. Chem. 37, 3443 (1972);
E. S. GLASER, R. KNORR, C. GANTER und J. D. ROBERTS, J. Amer.
Chem. Soc. 94, 6026 (1972); J. F. MC CONNEL und J. D. STEVENS,
J. Chem. Soc. Perkin II, 1974, 345
- 138) S. WINSTEIN, A. GAGNEUX und W. G. YOUNG, J. Amer. Chem. Soc.
82, 5956 (1960)
- 139) C. A. VAN DER WERFT und V. L. HEASLEY, J. Org. Chem. 31, 3534
(1966)
- 140) C. S. CHOI, Acta Cryst. 25 B, 2638 (1969)
- 141) J. D. ROBERTS, Chem. Ber. 94, 273 (1961); J. D. ROBERTS, "Notes
on Molecular Orbital Calculations", W. A. Benjamin, New York
1962, S. 131; A. TREININ in "The Chemistry of the Azido Group",
S. Patai (Hrsg.), Interscience, New York 1971
- 142) R. E. KEPNER, S. WINSTEIN und W. G. YOUNG, J. Amer. Chem. Soc.
71, 115 (1949)
- 143) C. A. VAN DER WERFT, R. Y. HEISLER und W. E. MC EWEN, *ibid.*
76, 1231 (1954)
- 144) F. G. BORDWELL, Acc. Chem. Res. 3, 281 (1970); F. G. BORDWELL
und T. G. MECCA, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5829 (1972)
- 145) E. VOGEL, H.-J. ALTENBACH und C.-D. SOMMERFELD, Angew. Chem.
84, 986 (1972)
- 146) R. SCHWESINGER und H. PRINZBACH, *ibid.* 84, 990 (1972)
- 147) S. J. ANGYAL und R. M. HOSKINSON, J. Chem. Soc. 1962, 2991
- 148) F. ASINGER, B. FELL, G. HADIK und G. STEFAN, Chem. Ber. 97,
1568 (1964)
- 149) B. M. LYNCH und K. H. PANSACKER, J. Chem. Soc. 1955, 1525
- 150) M. VILKAS, Bull. Soc. Chim. France 1959, 1401

- 151) a) W. D. EMMONS und A. S. PAGANO, J. Amer. Chem. Soc. 77, 89 (1955);
b) D. M. JERINA, J. W. DALY, B. WITKOP, P. ZALTZMAN-NIRENBERG und S. UDENFRIEND, Arch. Biochem. Biophys. 128, 176 (1968)
- 152) M. E. C. BIFFIN, J. MILLER und D. B. PAUL in "The Chemistry of the Azido Group", S. Patai (Hrsg.), Interscience, New York 1971, S. 204
- 153) R. SCHWESINGER, Dissertation Freiburg 1978
- 154) C.-D. SOMMERFELD, Dissertation Köln 1975
- 155) R. KELLER, Diplomarbeit Freiburg 1974
- 156) J. L. VON ROSENBERG, JR., J. E. MAHLER und R. PETTIT, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2842 (1962); S. WINSTEIN, C. G. KREITER und J. I. BAUMAN, ibid. 88, 2047 (1966); F. PIETRA, Chem. Rev. 73, 293 (1973); R. C. HADDON, Tetrahedron Lett. 1975, 863; H. TAKAYA, Y. HAYAKAWA, S. MAKINO und R. NOYORI, J. Amer. Chem. Soc. 100, 1778 (1978)
- 157) P. AHLBERG, D. L. HARRIS, M. ROBERTS, P. WARNER, P. SEIDL, M. SAKAI, D. COOK, A. DIAZ, J. P. DIRLAM, H. HAMBERGER und S. WINSTEIN, ibid. 94, 7063 (1972); L. A. PAQUETTE, M. J. BROADHURST, P. WARNER, G. A. OLAH und G. LIANG, ibid. 95, 3386 (1973); L. A. PAQUETTE und M. R. DETTY, ibid. 100, 5856 (1978)
- 158) L. A. PAQUETTE, P. B. LAVRIK und R. H. SUMMERVILLE, J. Org. Chem. 42, 2659 (1977); P. HILDENBRAND, G. SCHRÖDER und J. F. M. OTH, Tetrahedron Lett. 1976, 2001; R. B. DU VERNET, M. GLANZMANN und G. SCHRÖDER, ibid. 1978, 3071
- 159) a) H. G. FLETCHER, JR., und N. K. RICHTMYER, Adv. Carbohydr. Chem. 5, 1 (1950);
b) H. HAUPTMANN und W. F. WALTER, Chem. Rev. 62, 347 (1962)

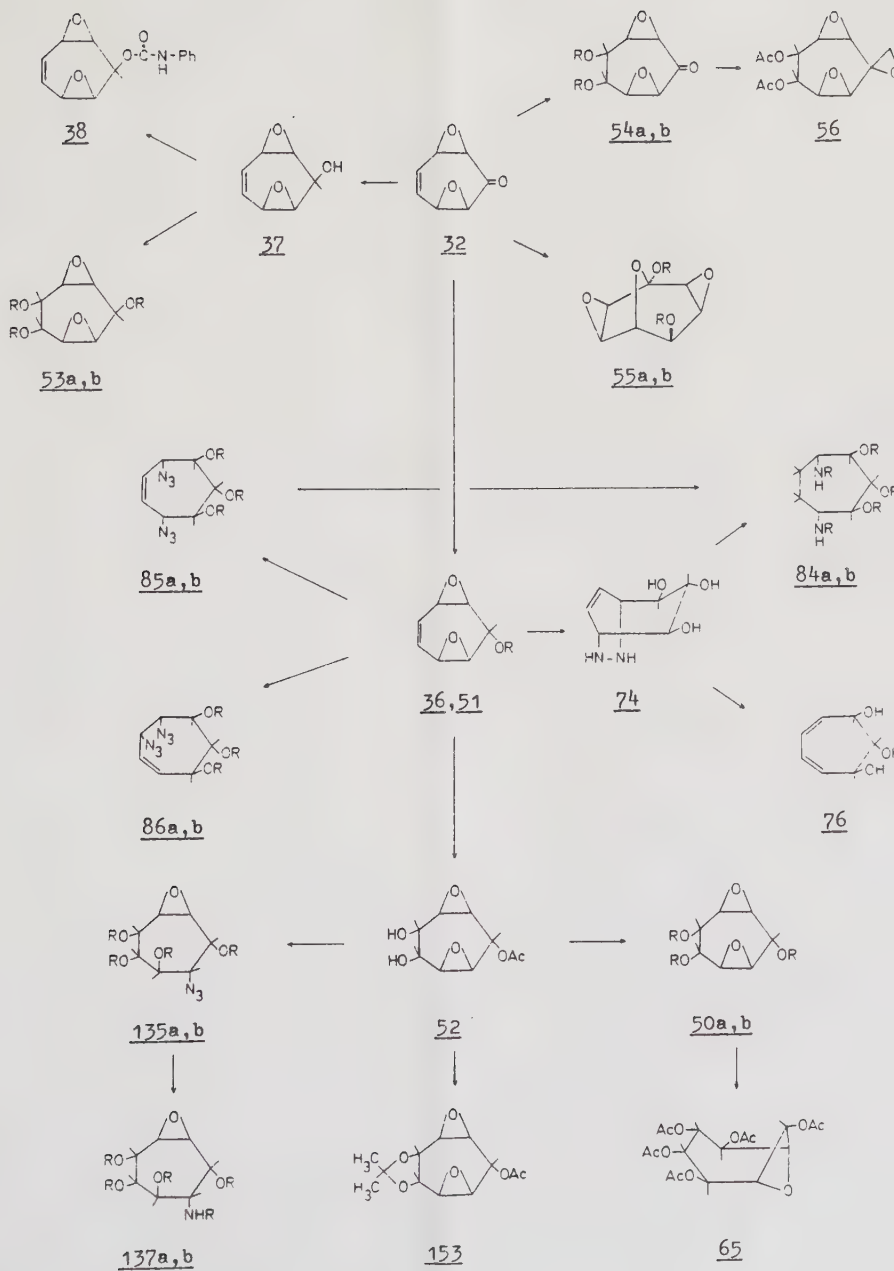
- 160) P. SCHIESS und M. WISSON, Tetrahedron Lett. 1971, 2389; Helv. Chim. Acta 57, 1692 (1974)
- 161) P. SCHIESS und P. FÜNFSCHILLING, ibid. 59, 1756 (1976)
- 162) H. PRINZBACH, D. STUSCHE, M. BREUNINGER und J. MARKERT, Chem. Ber. 109, 2823 (1976); H. PRINZBACH, D. STUSCHE, J. MARKERT und H.-H. LIMBACH, ibid. 109, 3505 (1976)
- 163) E. VOGEL, E. SCHMIDBAUER und H.-J. ALTENBACH, Angew. Chem. 86, 818 (1974); S. KAGABU und H. PRINZBACH, ibid. 87, 248 (1975)
- 164) J. C. POMMELET und J. CHUCHE, Tetrahedron Lett. 1974, 3897; Can. J. Chem. 54, 1571 (1976); M. P. SCHNEIDER und M. SCHNAITH-MANN, J. Amer. Chem. Soc. 101, 254 (1979)
- 165) M. R. DETTY und L. A. PAQUETTE, J. Amer. Chem. Soc. 99, 821 (1977)
- 166) W. GRIMME und W. V. E. DOERING, Chem. Ber. 106, 1765 (1973); K. HEGER und W. GRIMME, Angew. Chem. 88, 62 (1976)
- 167) L. A. PAQUETTE und R. J. HALUSKA, J. Org. Chem. 35, 132 (1970); Chem. Comm. 1968, 1370
- 168) R. AUMANN und J. KNECHT, Chem. Ber. 111, 3429 (1978)
- 169) C. S. MARVEL und V. C. SEKERA, Org. Synth., Coll. Vol. III, 366 (1955)
- 170) D. BURGER, Dissertation Freiburg 1979
- 171) R. SCHWESINGER und H. PRINZBACH, Angew. Chem. 85, 1107 (1973)
- 172) B. C. C. CANTELLO, J. M. MELLOR und G. SCHOLLES, J. Chem. Soc. C 1971, 2915
- 173) Y. ITTAH, Y. SASSON, I. SHAKAK, S. TSAROOM und J. BLUM, J. Org. Chem. 43, 4271 (1978)
- 174) J. NELLES, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 1345 (1922)
- 175) W. SEPPELT, persönliche Mitteilung

- 176) a) L.TENUD, S. FAROOQ, J. SEIBL und A. ESCHENMOSER, Helv. Chim. Acta 53, 2059 (1970)
- b) J. E. BALDWIN, J. C. S. Chem. Comm. 1976, 734
- 177) A. RUNQUIST, G. PIERSON und O. RUNQUIST, J. Org. Chem. 34, 3192 (1969)
- 178) G. FODOR in "The Alkaloids", R. H. F. Manske (Hrsg.), Academic Press, New York 1960, Vol. VI, Kap. 5, S. 145
- 179) F. C. PYMAN und W. C. REYNOLDS, J. Chem. Soc. 93, 2077 (1908)
- 180) C. SCHÜPF und W. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 (1946)
- 181) R. J. BISHOP, G. FODOR, A. R. KATRITZKI, F. SÓTI, L. E. SUTTON und F. J. SWINBORNE, J. Chem. Soc. (C) 1966, 74; P. SCHEIBER, G. KRAISS, K. NÁDOR und A. NESZMELYI, J. Chem. Soc. (B) 1971, 2149
- 182) N. MANDAVA und G. FODOR, Can. J. Chem. 46, 2761 (1968)
- 183) R. R. FRASER und R. B. SWINGLE, *ibid.* 48, 2065 (1970)
- 184) J. S. BRIMACOMBE, J. MINSHALL und L. C. N. TUCKER, J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 2691
- 185) D. GAGNAIRE und E. PAYO-SUBIZA, Bull. Soc. Chim. France 1963, 2623
- 186) S. STERNHELL, Rev. Pure Appl. Chem. 14, 15 (1964)
- 187) T. W. CRAIG, G. R. HARVEY und G. A. BERCHTOLD, J. Org. Chem. 32, 3743 (1967)
- 188) E. J. COREY und E. BLOCK, *ibid.* 31, 1663 (1966)
- 189) a) H. PRINZBACH, C. KAISER und H. FRITZ, Angew. Chem. 87, 249 (1975)
- b) C. KAISER, Diplomarbeit Freiburg 1974
- 190) R. HOFFMANN, H. FUJIMOTO, J. R. SWENSON und C.-C. WAN, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7644 (1973)

- 191) M. M. ROHMER und B. ROOS, *ibid.* 97, 2025 (1975)
- 192) N. S. ISAACS, *Int. J. Sulfur Chem.* 8, 63 (1973)
- 193) G. E. HARTZELL und J. N. PAIGE, *J. Org. Chem.* 32, 459 (1967)
- 194) J. E. BALDWIN, G. HÖFLE und S. C. CHOI, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 2810 (1971)
- 195) K. KONDO, M. MATSUMOTO und A. NEGISHI, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2131
- 196) D. M. LEMAL und P. CHAO, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 922 (1973)
- 197) W. G. L. AALBERSBERG und K. P. C. VOLLHARDT, *ibid.* 99, 2792 (1977)
- 198) N. TOKURA, T. NAGAI und S. MATSUMURA, *J. Org. Chem.* 31, 349 (1966)
- 199) N. P. NEUREITER, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 558 (1966)
- 200) W. L. MOCK, *ibid.* 97, 3673 (1975)
- 201) F. G. BORDWELL, J. M. WILLIAMS, JR., E. B. HOYT, JR. und B. B. JARVIS, *ibid.* 90, 429 (1968)
- 202) D. C. DITTMER, G. C. LEVY und G. E. KUHLMANN, *ibid.* 91, 2097 (1969)
- 203) D. C. DITTMER und G. C. LEVY, *J. Org. Chem.* 30, 636 (1965)
- 204) G. E. HARTZELL und J. N. PAIGE, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 2616 (1966)
- 205) K. KONDO, A. NEGISHI und M. FUKUYAMA, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2461; K. KONDO und A. NEGISHI, *Tetrahedron* 27, 4821 (1971)
- 206) N. H. FISCHER, *Synthesis* 1970, 393
- 207) A. B. FOSTER, T. D. INCH, M. H. QADIR und J. M. WEBBER, *Chem. Comm.* 1968, 1086
- 208) R. LETT und A. MARQUET, *Tetrahedron* 30, 3379 (1974)
- 209) E. SCHMIDBAUER, Dissertation Köln 1975

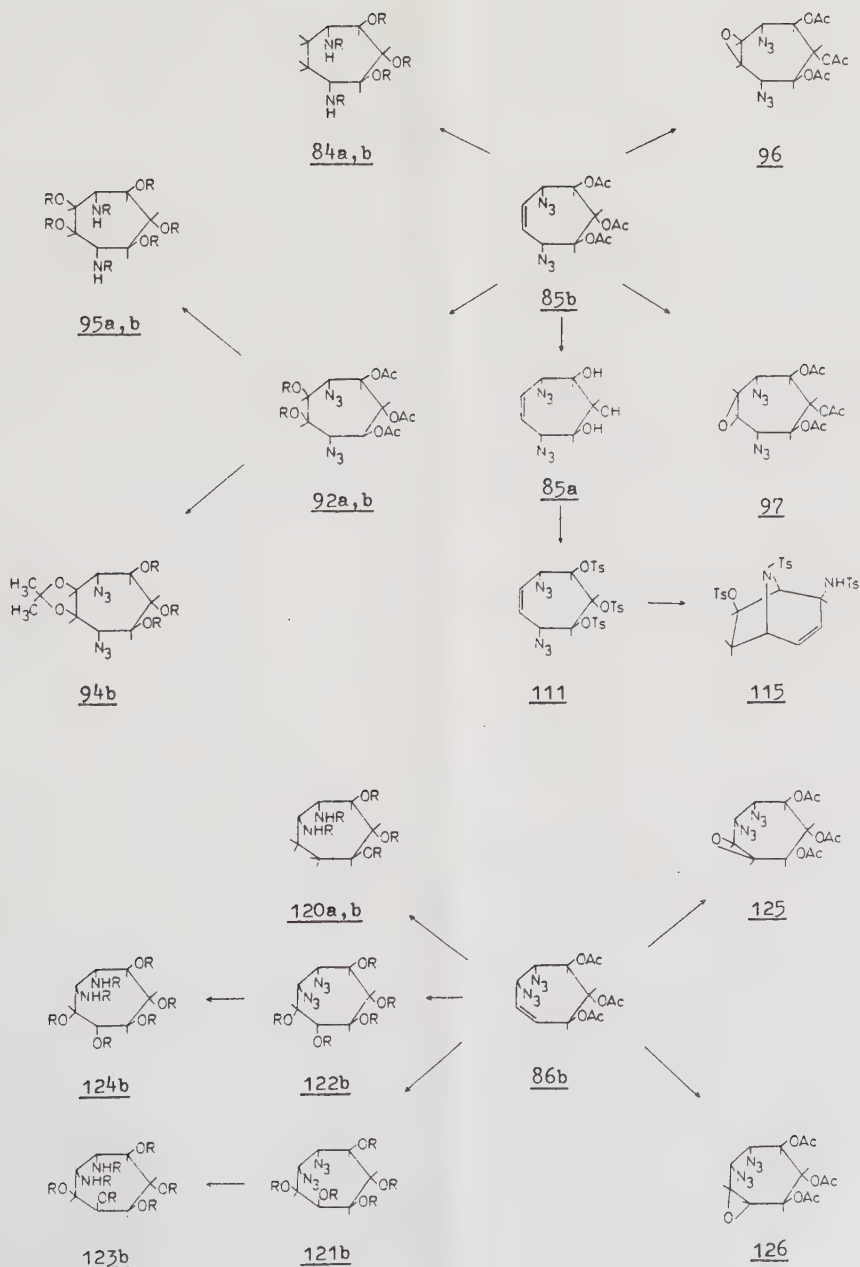
- 210) M. NAKAJIMA, I. TOMIDA und S. TAKEI, Chem. Ber. 92, 163 (1959)
- 211) D. T. GIBSON, Zentralbl. Bakteriол., Parasitenkd., Infektionskr. u. Hyg., Abt. 1: Orig., Reihe B, 162, 157 (1976)
- 212) J. W. DALY, D. M. JERINA und B. WITKOP, Experientia 28, 1129 (1972)
- 213) D. M. JERINA, H. ZIFFER und J. W. DALY, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1056 (1970)
- 214) D. M. JERINA und G. A. BERCHTOLD, ibid. 96, 6929 (1974)
- 215) E. VOGEL, H.-J. ALTENBACH und D. CREMER, Angew. Chem. 84, 983 (1972); H.-J. ALTENBACH und E. VOGEL, ibid. 84, 985 (1972)
- 216) B. GALLenkAMP, Dissertation Freiburg 1977
- 217) R. D. GUTHRIE und D. MURPHY, J. Chem. Soc. 1963, 5288
- 218) P. E. FANTA in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger (Hrsg.), Interscience, New York 1964, Vol. 19,1, S. 524 ff
- 219) K. PONSOLD und D. KLEMM, Chem. Ber. 99, 1502 (1966)
- 220) R. APPEL und R. KLEINSTÜCK, ibid. 107, 5 (1974)
- 221) A. SRINIVASAN, R. W. STEPHENSON und R. K. OLSEN, J. Org. Chem. 42, 2256 (1977)
- 222) R. SCHWESINGER, H. FRITZ und H. PRINZBACH, Angew. Chem. 85, 1107 (1973)
- 223) A. HASSNER und J. E. GALLE, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3733 (1970)
- 224) A. HASSNER, G. J. MATTHEWS und F. W. FOWLER, ibid. 91, 5046 (1969)
- 225) K. PONSOLD, J. Prakt. Chem. 36, 148 (1967)
- 226) E. J. COREY, K. C. NICOLAOU, R. D. BALANSON und Y. MACHIDA, Synthesis 1975, 590

- 227) S. KUMAZAWA, T. SAKAKIBARA, R. SUDOH und T. NAKAGAWA, Angew. Chem. 85, 992 (1973)
- 228) M. SANDER, Chem. Rev. 66, 297 (1966)
- 229) D. D. REYNOLDS und D. L. FIELDS in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger (Hrsg.), Interscience, New York 1964, Vol. 19,1, S. 576 ff
- 230) K. TAKEDA, T. KOMENO und J. KAWANAMI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 621 (1960); T. KOMENO, ibid. 8, 672 (1960)
- 231) G. J. BRAZ, J. Gen. Chem. USSR 21, 757 (1951)
- 232) R. J. WINEMAN, M. H. GOLLIS, J. C. JAMES und A. M. POMPONI, J. Org. Chem. 27, 4222 (1962)
- 233) S. KAGABU und H. PRINZBACH, Angew. Chem. 87, 248 (1975)
- 234) S. KAGABU, Dissertation Freiburg 1975
- 235) E. E. VAN TAMELEN, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3444 (1951)
- 236) J. THIEM, H.-J. JÜRGENS und H. PAULSEN, Chem. Ber. 110, 2834 (1977)

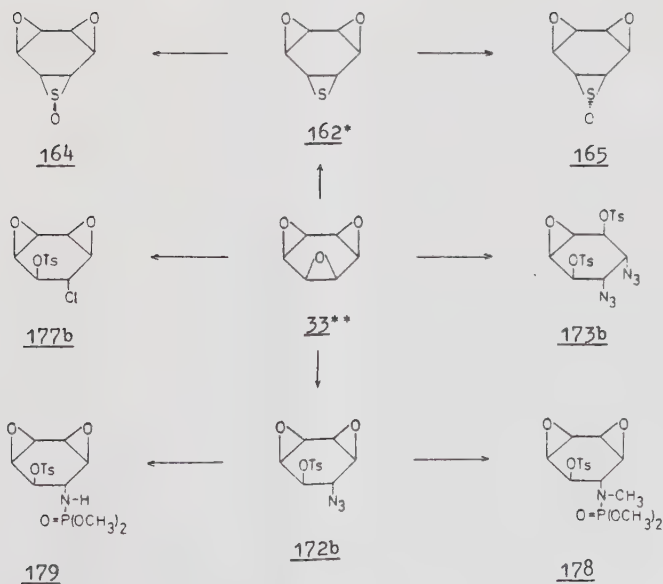
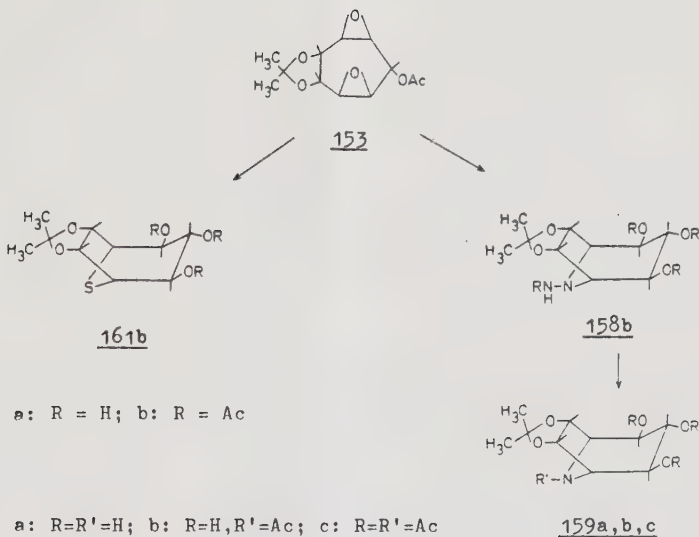


a: R = H

b: R = Ac



a: R = H; b: R = Ac



* C. KAISER, Diplomarbeit Freiburg 1974; vgl. loc.cit. 189)

** loc. cit. 145, 146)

LEBENS LAUF

25. 08. 1950 Clemens Paul Erich Kaiser, geboren als Sohn
des Regierungsdirektors Paul Kaiser und seiner
Ehefrau Gertrud, geb. Kraus, in Kenzingen
- 1957 - 1961 Besuch der Volksschule in Villingen
- 1961 - 1969 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen
Gymnasiums in Villingen
- Juni 1969 Reifeprüfung
- Oktober 1969 Beginn des Chemiestudiums an der Albert-
Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br.
- Oktober 1971 Diplomchemiker-Vorprüfung
- Apr. - Dez. 1974 Diplomarbeit unter Leitung von Professor Dr.
H. Prinzbach
- Januar 1975 Diplomchemiker-Hauptprüfung
- Febr. 75 - Jul. 79 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter
Leitung von Prof. Dr. H. Prinzbach.
- Während dieser Zeit war ich als wissenschaft-
liche Hilfskraft am chemischen Laboratorium der
Universität Freiburg tätig. Innerhalb dieser
Zeit erhielt ich für 1 Jahr ein Stipendium nach
dem Graduiertenförderungs-Gesetz.

